Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 149 del 28 giugno 1994 - Serie generale

Spedizione in abbonamento postale (50%) - Roma

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Martedì, 28 giugno 1994** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 96

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 8 novembre 1993.

Attuazione della direttiva della Commissione 91/412/CEE sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali veterinari.

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 8 novembre 1993. — *Attuazione della direttiva della Commissione 91/412/CEE sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali veterinari:*

Capo I - Definizioni ed ambito di applicazione . . . . . *Pag.* 3

Capo II - Norme tecniche sulle buone prassi di fabbricazione . . . . . » 4

Capo III - Norme transitorie . . . . . » 5

ALLEGATO

Introduzione . . . . . » 6

Glossario » 6

Cap. 1 - Gestione aziendale della qualità . . . . . » 7

Cap. 2 - Personale . . . . . » 9

Cap. 3 - Locali ed apparecchiature . . . . . » 10

Cap. 4 - Documentazione . . . . . » 11

Cap. 5 - Produzione . . . . . » 14

Cap. 6 - Controllo della qualità . . . . . » 16

Cap. 7 - Fabbricazione ed analisi affidate a terzi . . . . . » 18

Cap. 8 - Reclami e ritiro del prodotto . . . . . » 18

Cap. 9 - Autoispezione . . . . . » 19

Linee guida supplementari . . . . . » 19

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 8 novembre 1993.

Attuazione della direttiva della Commissione 91/412/CEE sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali veterinari.

IL MINISTRO DELLA SANITÀ

Visto il decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, e successive modificazioni;

Visto in particolare, l'articolo 11, comma 3 del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, che prevede che il Ministro della sanità, con proprio decreto, adotti i principi e i criteri informatori delle buone pratiche di fabbricazione dei medicinali veterinari nonché i principi informatori particolareggiati approvati dalla Comunità economica europea;

Visto l'articolo 1, comma 1 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178;

Vista la direttiva della Commissione 91/412/CEE che stabilisce i principi e le direttrici sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali veterinari;

Visto il decreto-legge 14 settembre 1993, n. 359, contenente disposizioni in materia di legittimità dell'azione amministrativa;

Decreta:

Capo I

DEFINIZIONI ED AMBITO DI APPLICAZIONE

Art. 1.

1. Il presente decreto disciplina il procedimento di fabbricazione dei medicinali veterinari, la cui produzione è soggetta all'autorizzazione di cui al capo III del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, per assicurare che siano fabbricati e controllati in modo da soddisfare gli standard di qualità appropriati all'uso cui sono destinati.

Art. 2.

1. Ai fini del presente decreto si intende per:

1) «medicinale»: ogni sostanza o composizione definita dall'articolo 1, comma 1, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178;

2) «medicinale veterinario»: qualsiasi medicinale destinato agli animali;

3) «fabbricante»: il titolare dell'autorizzazione di cui al capo III del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119;

4) «persona qualificata»: la persona di cui all'articolo 13, comma 1, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119;

5) «assicurazione della qualità farmaceutica»: il complesso di tutte le misure prese allo scopo di garantire che i medicinali veterinari abbiano le qualità richieste per l'impiego cui sono destinati;

6) «buone prassi di fabbricazione»: parte della assicurazione della qualità che garantisce che i prodotti siano fabbricati e controllati in modo da soddisfare gli standard di qualità appropriati all'uso cui sono destinati e le prescrizioni dell'autorizzazione alla commercializzazione;

7) «convalida»: azione consistente nel provare, conformemente alle norme di buona fabbricazione, che un determinato processo, una procedura, un'attrezzatura, un materiale, un'attività o un sistema producono effettivamente i risultati specificati;

8) «qualificazione»: azione consistente nel dimostrare che una data attrezzatura funziona correttamente dà effettivamente i risultati previsti;

9) «specifiche tecniche»: descrizione dettagliata dei requisiti ai quali i prodotti o i materiali impiegati o ottenuti nel corso della fabbricazione devono soddisfare.

2. Lo svolgimento delle varie fasi di produzione dei medicinali veterinari avviene nel rispetto delle specifiche tecniche contenute nell'allegato al presente decreto.

Art. 3.

1. Il Ministero della sanità, attraverso ispezioni periodiche triennali, accerta che i fabbricanti si attengano alle norme sulle buone prassi di fabbricazione stabilite nel presente decreto.

2. L'attività ispettiva specificata al comma 1 può essere svolta anche dalle regioni, su incarico specifico conferito dal Ministero della sanità.

3. Le spese relative alle attività ispettive di cui al presente articolo sono a carico dei titolari delle aziende e degli stabilimenti interessati.

4. Le spese sono calcolate in base alle disposizioni sulle indennità di missione e sul rimborso delle spese di viaggio previste per il personale statale.

5. Nell'apposito capitolo di bilancio di previsione del Ministero della sanità relativo alle spese per le ispezioni di cui al comma 1 è ogni anno assegnata una somma non minore rispetto all'importo dei proventi dell'anno precedente, derivante dall'applicazione del presente articolo.

Art. 4.

1. Tutte le fasi di produzione si svolgono secondo le norme contenute nel presente decreto e relativo allegato e secondo quanto prevede l'autorizzazione alla produzione rilasciata dal Ministero della sanità.

2. Nell'ipotesi di importazione di medicinali veterinari da Paesi terzi, l'importatore accerta che la produzione sia debitamente autorizzata ed effettuata secondo norme sulle buone prassi di fabbricazione almeno equivalenti a quelle stabilite dal presente decreto.

Art. 5.

1. Il fabbricante accerta che tutte le operazioni di fabbricazione dei medicinali veterinari soggetti ad autorizzazione all'immissione in commercio si svolgano secondo le modalità indicate nella relativa domanda, presentata ai sensi del disposto del capo II del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, e successive modificazioni. I metodi di fabbricazione sono periodicamente riesaminati alla luce del progresso scientifico e tecnico.

Capo II

NORME TECNICHE SULLE BUONE PRASSI DI FABBRICAZIONE

Art. 6.

1. Nell'ambito del sistema di assicurazione della qualità farmaceutica il fabbricante deve disporre di personale competente, adeguatamente qualificato e in numero sufficiente.

2. Il fabbricante definisce i compiti del personale direttivo e di controllo, inclusa la persona qualificata, responsabile dell'attuazione e dell'applicazione delle norme del presente decreto nonché i relativi rapporti gerarchici.

3. Il personale di cui al comma precedente è investito dell'autorità necessaria al corretto esercizio delle sue responsabilità.

4. Il personale riceve una formazione iniziale e permanente, teorica e pratica, sulla nozione di assicurazione della qualità e sull'applicazione delle norme del presente decreto.

5. All'interno dell'azienda sono istituiti ed osservati programmi d'igiene adeguati alle attività svolte. Tali programmi comprendono procedure concernenti lo stato di salute, l'igiene e l'abbigliamento del personale.

Art. 7.

1. L'ubicazione, progettazione, costruzione adattamento e manutenzione dei locali e delle apparecchiature di produzione devono essere conformi alle operazioni cui sono destinati.

2. La disposizione, la struttura ed il funzionamento dei locali e delle apparecchiature devono essere volti a minimizzare il rischio di errori e a consentire operazioni di pulizia e di manutenzione efficaci che evitino la contaminazione, la contaminazione crociata ed in generale altri effetti negativi per la qualità del prodotto.

3. I locali e le apparecchiature utilizzati per le fasi di produzione, particolarmente importanti ai fini della qualità del prodotto, devono essere sottoposti a qualificazione adeguata.

Art. 8.

1. Ogni fabbricante deve disporre di un sistema di documentazione composto dalle specifiche formule di fabbricazione e istruzioni per la fabbricazione ed il confezionamento, procedimento e resoconti delle diverse fasi di fabbricazione eseguite; i documenti devono essere chiari, esatti ed aggiornati. Devono essere disponibili documenti prestampati relativi alle fasi e condizioni generali di fabbricazione, unitamente a documenti specifici per la fabbricazione di ogni lotto; la documentazione deve consentire di ripercorrere l'intero iter della fabbricazione di ogni lotto.

2. La documentazione riguardante un determinato lotto è conservata per almeno un anno dalla data di scadenza del lotto in questione e per almeno cinque anni dall'attestazione di cui all'articolo 14, comma 4, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119.

3. Se, in luogo di documenti scritti, sono utilizzati sistemi informatizzati, fotografici o di altro tipo, il fabbricante provvede a far convalidare il sistema mediante la dimostrazione che i dati saranno memorizzati per il periodo di archiviazione previsto. I dati memorizzati con questi sistemi devono essere immediatamente disponibili in forma leggibile. I dati memorizzati con sistemi elettronici devono essere protetti contro un'eventuale loro perdita o danneggiamento, per esempio mediante duplicazione o back-up o trasferimento verso un altro sistema di memorizzazione.

Art. 9.

1. Durante le singole fasi di produzione devono essere disponibili le risorse necessarie per effettuare i controlli in

corso di fabbricazione e devono essere adottate le misure tecniche ed organizzative necessarie per evitare la contaminazione crociata e le sostituzioni.

2. Ogni nuova fabbricazione e ogni importante modifica di un processo di fabbricazione sono convalidate. Le fasi più importanti del processo di fabbricazione sono riconvalidate periodicamente.

Art. 10.

1. Ogni fabbricante dispone di un servizio di controllo di qualità posto sotto la responsabilità di una persona in possesso delle qualifiche necessarie e indipendente dagli altri servizi.

2. Il servizio di controllo qualità dispone di uno o più laboratori di controllo dotati del personale necessario ed attrezzati adeguatamente per eseguire gli esami e i controlli necessari per le materie prime, i materiali utilizzati per il confezionamento e i prodotti intermedi e finiti. Tale compito può essere affidato a laboratori esterni, secondo il disposto dell'articolo 11 del presente decreto e previo rilascio dell'autorizzazione, di cui all'articolo 5, comma 3, lettera *b)*, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119.

3. Durante il controllo finale del prodotto finito, prima che questo sia messo in vendita o distribuito, il servizio di controllo qualità, oltre che dei risultati delle analisi, deve tener conto di tutte le informazioni rilevanti quali le condizioni di produzione, l'esame dei documenti di fabbricazione e la conformità del prodotto finito alle specifiche, compresa la confezione finale.

4. I campioni di ogni lotto di prodotto finito sono conservati per almeno un anno a decorrere dalla data di scadenza. I campioni delle materie prime utilizzate, tranne solventi, gas e acqua, sono conservati per almeno due anni a decorrere dalla produzione del prodotto finito, o per un periodo più breve se la loro stabilità nel tempo, secondo quanto indicato nelle relative specifiche, è inferiore.

5. Tutti i campioni sono tenuti a disposizione delle autorità competenti.

6. Per determinati medicinali fabbricati singolarmente o in piccole quantità o la cui conservazione sollevi problemi specifici, il Ministero della sanità, previa autorizzazione, può consentire un sistema di campionatura e di conservazione diverso.

Art. 11.

1. Tutte le fasi di fabbricazione o a questa collegate che siano date in appalto costituiscono oggetto di un contratto scritto tra le parti.

2. Nel contratto sono indicate chiaramente le obbligazioni di ciascuna parte, in particolare il rispetto delle buone prassi di fabbricazione da parte dell'appaltatore e il modo nel quale la persona qualificata del rilascio finale di ogni lotto assolve alle proprie responsabilità.

3. L'appaltatore non può subappaltare parte del lavoro che gli è stato affidato dal committente senza l'autorizzazione scritta del committente stesso.

4. L'appaltatore deve rispettare le norme del presente decreto e sottoporsi alle ispezioni eseguite dalle autorità competenti e previste dall'articolo 18 del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119.

Art. 12.

1. Il fabbricante istituisce ed applica un sistema di registrazione e di esame dei reclami nonché un sistema per ritirare immediatamente e in qualsiasi momento un medicinale immesso nel circuito di distribuzione.

2. Tutti i reclami relativi a difetti di qualità sono registrati ed esaminati dal fabbricante. Egli informa il Ministero della sanità - Direzione generale dei servizi veterinari, di eventuali difetti di qualità che possono portare al ritiro o ad un'anomala restrizione della distribuzione del prodotto, indicando, per quanto possibile, anche i Paesi di destinazione. L'eventuale ritiro del prodotto è effettuato ai sensi dell'articolo 25 del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119.

Art. 13.

1. L'autoispezione fa parte del sistema di assicurazione della qualità farmaceutica e deve essere reiterata al fine di controllare l'applicazione e il rispetto delle buone prassi di fabbricazione e, se del caso, proporre le misure correttive necessarie, conservando le relazioni delle autoispezioni e delle misure correttive successivamente adottate.

Capo III

NORME TRANSITORIE

Art. 14.

1. Coloro i quali sono già autorizzati a produrre medicinali veterinari ai sensi della normativa vigente devono adeguarsi alle norme del presente decreto entro il 31 dicembre 1996.

Il presente decreto è inviato alla Corte dei conti per il controllo preventivo di legittimità ed entra in vigore dodici mesi dopo la sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 8 novembre 1993

Il Ministro: GARAVAGLIA

Registrato alla Corte dei conti il 20 aprile 1994
Registro n. 1 Sanità, foglio n. 29

ALLEGATO

INTRODUZIONE

L'industria farmaceutica degli Stati membri della CEE garantisce un livello elevato di qualità nelle fasi di sviluppo, fabbricazione e controllo dei medicinali. Un sistema di autorizzazioni alla commercializzazione rilasciate dagli Stati membri garantisce che tutti i medicinali siano valutati da un'autorità competente al fine di assicurare la rispondenza alle norme vigenti in materia di sicurezza, qualità ed efficacia, mentre un sistema di autorizzazioni alla fabbricazione garantisce che i prodotti autorizzati vengano fabbricati unicamente da fabbricanti autorizzati, la cui attività è soggetta a regolari ispezioni da parte delle competenti autorità. L'autorizzazione alla fabbricazione è obbligatoria per tutti i fabbricanti di prodotti farmaceutici della CEE, a prescindere dal fatto che i loro prodotti vengano venduti all'interno della CEE o esportati.

Per incoraggiare ulteriormente l'eliminazione degli ostacoli agli scambi di medicinali e per promuovere l'uniformità nelle decisioni in materia d'autorizzazione la Commissione ha proposto e gli Stati membri hanno accettato che venisse eleborata la presente guida CEE alle norme per la buona fabbricazione dei medicinali allo scopo di fornire una base comune e concordata, valida in tutta la CEE, che garantisca l'osservanza delle norme per la buona fabbricazione nelle industrie farmaceutiche. La presente guida verrà utilizzata per valutare le richieste di autorizzazione alla fabbricazione e come base per le ispezioni nelle officine di produzione di medicinali.

La presente guida spiega e descrive in modo particolareggiato le norme di buona fabbricazione le quali, unitamente a disposizioni più particolareggiate, si applicano a tutte le operaizoni che richiedano l'autorizzazione di cui all'articolo 16 della direttiva 75/319/CEE. Le indicazioni in questione concernono anche tutti gli altri processi di fabbricazione di prodotti farmaceutici su larga scala (quali quelli negli ospedali), la preparazione di prodotti da utilizzare in prove cliniche e, se del caso, la vendita al dettaglio.

La guida è articolata in capitoli, ciascuno dei quali è introdotto da un principio generale. Il capitolo I sulla gestione della qualità descrive il concetto fondamentale di assicurazione della qualità applicato alla fabbricazione dei medicinali; ognuno dei capitoli successivi, dopo il paragrafo del principio generale che delinea gli obiettivi di quel capitolo in tema di assicurazione della qualità, fornisce ai fabbricanti sufficienti particolari sugli aspetti fondamentali da prendere in considerazione per tradurre in pratica il suddetto principio. Un glossario contenente alcuni dei termini impiegati nela presente guida è stato inserito dopo l'introduzione, ed alla fine della quida figura il testo attuale del capitolo IV della direttiva 75/319/CEE che tratta della fabbricazione di medicinali.

Oltre agli aspetti generali delle norme per la buona fabbricazione delineati nei vari capitoli questa prima edizione dedica anche un capitolo a linee guida supplementari relative ai prodotti sterili. Lo scopo di tali linee guida supplementari, come pure di quelle su altri argomenti che saranno pubblicate prossimamente, è quello di trattare in modo particolareggiato specifici settori di attività che possono non riguardare necessariamente tutti i fabbricanti.

La presente guida non tratta il problema della sicurezza del personale addetto alla fabbricazione che è disciplinato da altre disposizioni della legislazione comunitaria o nazionale.

Nella quida di presume che i requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia di un prodotto medicinale previsti dalla relativa autorizzazione alla commercializzazione siano sistematicamente tenuti in considerazione in tutte le disposizioni concernenti la fabbricazione, il controllo, l'approvazione per la distribuzione da parte del titolare della autorizzazione alla fabbricazione.

La presente guida è stata redatta nell'intento di sostituire i principi informatori nazionali od altre norme di buona fabbricazione applicate in materia.

È nota che vi sono altri metodi accettabili, diversi da quelli descritti nella presente guida, che consentono di applicarne i principi. La presente guida non intende limitare in alcun modo lo sviluppo di nuove idee o nuove tecnologie purché queste siano convalidate e forniscano un livello di assicurazione della qualità per lo meno equivalente a quello fissato nella presente guida.

La presente guida verrà regolarmente rivista ed aggiornata.

GLOSSARIO

Le definizioni dle presente glossario riguardano i termini adottati nella presente guida; questi possono avere significati differenti in altri contesti.

Area controllata.

Un'area in cui si attui un determinato controllo particellare e batterico dell'ambiente, realizzata ed utilizzata in modo da ridurre l'introduzione, la produzione e la ritenzione di contaminanti nell'area stessa.

Nota: Le varie classi di controllo dell'ambiente sono definite nelle indicazioni supplementari per la fabbricazione di medicinali sterili.

Compartimento a tenuta d'aria.

Uno spazio chiuso dotato di due o più porte e frapposto tra due o più ambienti (che differiscano ad esempio per la classe di pulizia dell'aria) allo scopo di tenere sotto controllo la circolazione dell'aria tra gli ambienti suddetti guando occorra entrarvi. Una camera di equilibrio è progettata per persone o merci ed utilizzata di conseguenza.

Confezionamento.

Tutte le operazioni, incluse quelle di riempimento e di etichettatura, cui viene sottoposto un prodotto sfuso per trasformarlo in prodotto finito.

Nota: Le operazioni di riempimento in condizioni sterili non andrebbero di norma considerate come facenti parte delle operazioni di confezionamento dato che il prodotto sfuso è costituito dal contenitore primario riempito senza la confezione finale.

Contaminazione crociata.

Contaminaizone di una materia prima o di un prodotto con un'altra materia prima o prodotto.

Controllo della qualità.

Cfr. capitolo 1.

Controllo in produzione.

Controli eseguiti durante la produzione per verificare il processo di produzione e se necessario modificarlo al fine di garantire che il prodotto risulti conforme alle specifiche fissate. Il controllo dell'ambiente o delle attrezzature può venire anch'esso considerato come parte del controllo in produzione.

Covalida.

Azione consistente nel provare, conformemente alle norme di buona fabbricazione, che una procedura, un determinato processo, un'attrezzatura, un materiale, un'attività o un sistema producono effettivamente i risultati specificati (cfr. anche la voce «qualificazione»).

Fabbricante.

Titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione ai sensi dell'articolo 16 della direttiva 75/319/CEE.

Fabbricazione.

Tutte le operazioni di acquisto di materiali e prodotti, produzione, controllo della qualità, approvazione, immagazzinamento e distribuzione di medicinali con i relativi controlli.

Lotto.

Una quantità ben determinata di materie prime, di materiale di confezionamento o di prodotto ottenuti mediante un processo o una serie di processi che consentono di presumerne l'omogeneità.

Nota: Per portare a termine alcune fasi della fabbricazione può risultare necessario suddividere un lotto in diverse porzioni che vengono

successivamente riunite per formare un lotto finale omogeneo. Nel caso della fabbricazione a ciclo continuo il lotto deve corrispondere ad una frazione ben definita della produzione caratterizzata dall'omogeneità voluta.

Per quanto riguarda il controllo del prodotto finito, nella direttiva 75/318/CEE figura la seguente definizione: «Nel controllo del prodotto finito, per lotto di fabbricazione di una specialità medicinale si intende l'insieme delle unità di una forma farmaceutica che provengono da una stessa messa iniziale e sono state sottoposte ad un'unica serie di operazioni di fabbricazione o a un'unica operazione di sterilizzazione o, nel caso di un processo di produzione in continuo, l'insieme delle unità fabbricate in un determinato periodo di tempo».

Medicinale.

Ogni sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane o animali.

Sono parimenti considerati medicinali le sostanze o le composizioni da somministrare all'uomo o all'animale allo scopo di stabilire una diagnosi o di ripristinare, correggere o modificare le funzioni organiche dell'uomo o dell'animale.

Materiali di confezionamento.

Qualsiasi materiale impiegato per confezionare un medicinale, ad esclusione degli imballaggi esterni utilizzati per il trasporto o la spedizione. I materiali da confezionamento si suddividono in primari o secondari a seconda che siano destinati o meno a venire a contatto diretto con il prodotto.

Materie prime.

Qualsiasi sostanza impiegata nella produzione di un medicinale, ad esclusione dei materiali di confezionamento.

Numero del lotto.

Una combinazione numerica o alfanumerica che identifichi in modo univoco un determinato lotto.

Procedure.

Descrizione delle operazioni da svolgere, delle precauzioni da prendere e delle misure da effettuare direttamente od indirettamente connesse alla fabbricazione di un medicinale.

Prodotto finito.

Un medicinale che abbia superato tutte le fasi di produzione, ivi compreso il confezionamento nel suo contenitore finale.

Prodotto semilavorato.

Sostanza parzialmente lavorata che deve subire altre fasi di lavorazione prima di diventare un prodotto sfuso.

Prodotto sfuso.

Qualsiasi prodotto che abbia subito tutte le fasi di lavorazione ad eccezione del confezionamento finale.

Produzione

Tutte le operazioni relative alla preparazione di un medicinale a partire dal ricevimento dei materiali per arrivare al prodotto finito attraverso le fasi di lavorazione e confezionamento.

Qualificazione.

Azione consistente nel dimostrare che una data attrezzatura funziona correttamente e dà effettivamente i risultati previsti. Al termine *convalida* viene talvolta attribuito un senso più lato che comprende anche il concetto di qualificazione.

Quarantena.

Si definiscono in quarantena le materie prime o i materiali di confezionamento ovvero i prodotti semilavorati, sfusi o finiti quando siano isolati fisicamente o con altri mezzi altrettanto efficaci in attesa che si decida se approvarli o scartarli.

Rendiconto.

Cfr. capitolo 4.

Restituzione.

L'azione di rinviare al fabbricante od al distributore un medicinale che presenti o no un difetto di qualità.

Ricupero.

L'introduzione parziale o totale di lotti precedenti della qualità prescritta in un altro lotto in una fase ben definita della fabbricazione.

Riconciliazione.

Un riscontro, effettuato tenendo nel debito conto le normali variazioni, dei quantitativi teorici ed effettivi di prodotto ottenuto o di materiali impiegati.

Rilavorazione.

L'azione di sottoporre nuovamente a lavorazione un lotto di un prodotto od una parte di esso la cui qualità risulti inaccettabile a partire da una fase ben definita della produzione allo scopo di renderne la qualità accettabile con una o più operazioni aggiuntive.

Specifica.

Cfr. capitolo 4.

Sterilità.

Per sterilità si intende l'assenza di organismi viventi. Le condizioni in cui si effettuano le prove di sterilità sono indicate nella farmacopea europea.

Taratura.

La serie di operazioni che stabilisce, in condizioni ben definite, la relazione tra i valori indicati da uno strumento o da un sistema di misura, ovvero quelli rappresentati da una misura fisica, ed i corrispondenti valori noti di un campione di riferimento.

Capitolo 1

GESTIONE AZIENDALE DELLA QUALITÀ

Principio generale.

Il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione deve fabbricare medicinali in modo da garantire che essi siano idonei all'uso cui sono destinati, risultino conformi alle prescrizioni dell'autorizzazione alla commercializzazione e non espongono i pazienti ai rischi derivanti da una sicurezza, qualità od efficazia inadeguate. La responsabilità di conseguire questo obiettivo di qualità spetta all'alta dirigenza e richiede la partecipazione e l'impegno del personale di diversi reparti a tutti i livelli sia nell'azienda che presso i fornitori ed i distributori. Per poter contare sul conseguimento degli obiettivi prefissati in termini di qualità bisogna disporre di un sistema di assicurazione della qualità minuziosamente progettato e correttamente realizzato che tenga conto delle norme di buona fabbricazione e di conseguenza del controllo della qualità; tale sistema dovrà essere esaurientemente documentato e controllato in rapporto alla sua operatività. Ogni parte del sistema di assicurazione della qualità dovrà disporre di risorse adeguate in termini di personale competente, di un numero sufficiente di locali adatti, di attrezzature e di infrastrutture. Al titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione ed alle persone qualificate competono alcune responsabilità aggiuntive di natura giuridica.

1.1. I concetti fondamentli dell'assicurazione della qualità, delle norme di buona fabbricazione e del controllo della qualità sono correlati. Essi vengono descritti in questa sede allo scopo di porne in risalto la relazione e la fondamentale importanza ai fini della produzione e del controllo dei medicinali.

Assicurazione della qualità.

1.2. L'assicurazione della qualità costituisce un concetto di ampia portata che investe tuti gli aspetti che singolarmente o collettivamente influenzano la qualità di un prodotto; essa rappresenta il complesso delle misure prese allo scopo di garantire che i medicamenti abbiano la qualità richiesta per l'impiego cui sono destinati. Nell'ambito della garanzia della qualità rientrano quindi le norme di buona fabbricazione ed altri fattori che esulano dallo scopo della presente guida.

Per risultare adeguato alla fabbricazione di medicinali il sistema di assicurazione della qualità dovrà assicurare che:

i) i medicinali vengono progettati e sviluppati secondo modalità che tengono conto delle norme di buona fabbricazione e delle buone pratiche di laboratorio;

ii) le operazioni di produzione e controllo siano chiaramente specificate e vengano adottate le norme di buona fabbricazione;

iii) siano chiaramente specificate le responsabilità della dirigenza;

iv) si prendano accordi relativi alla fabbricazione, alla fornitura ed all'impiego delle materie prime e dei materiali di confezionamento più appropriati;

v) vengono eseguiti tutti i necessari controlli sui prodotti semilavorati, i controlli durante il processo produttivo e le convalide;

vi) il prodotto finito sia lavorato e controllato correttamente, conformemente alle procedure definite;

vii) i medicinali non vengano venduti o forniti a terzi prima che una persona qualificata abbia certificato che ogni lotto di produzione è stato prodotto e controllato conformemente a quanto prescritto dall'autorizzazione all'immissione in commercio e da qualunque altro regolamento attinente alla produzione, al controllo e all'approvazione dei medicinali;

viii) esistono disposizioni atte a garantire (nei limiti del possibile) che i medicinali siano immagazzinati, distribuiti e successivamente maneggiati in modo da mantenere inalterata la qualità per tutto il loro periodo di validità;

ix) esista una procedura d'ispezione interna e/o verifica della qualità che consenta di valutare regolarmente l'efficacia e l'applicabilità del sistema di assicurazione della qualità.

Le norme di buona fabbricazione (GMP) applicate ai medicinali.

1.3. Le norme di buona fabbricazione o GMP (Good Manufacturing Practice) costituiscono quella parte dell'assicurazione della qualità la quale assicura che i prodotti siano costantemente fabbricati e controllati in modo da soddisfare gli standard di qualità appropriati all'uso cui sono destinati e le prescrizioni dell'autorizzazione alla commercializzazione.

Le norme di buona fabbricazione riguardano tanto la produzione quanto il controllo della qualità. I requisiti fondamentali della GMP sono:

i) tutti i processi di fabbricazione devono essere chiaramente definiti e sistematicamente riesaminati alla luce dell'esperienza e si deve poter dimostrare che i medicinali fabbricati presentino costantemente la qualità richiesta e risultino conformi alle specifiche ad essi applicabili;

ii) le fasi critiche dei processi di fabbricazione e le modifiche significative a detto processo devono essere convalidate;

iii) si deve disporre di tutte le infrastrutture necessarie all'applicazione della GMP tra cui:

a) personale con qualifiche e addestramento adeguati;

b) locali e spazio adeguati;

c) servizi ed attrezzature adeguati;

d) materiali, contenitori ed etichette corretti;

e) procedure ed istruzioni approvate;

f) idonee infrastrutture per l'ammagazzinamento ed il trasporto;

iv) le istruzioni e le procedure siano scritte in forma esplicativa con un linguaggio chiaro e privo di ambiguità specificamente applicabile alle infrastrutture esistenti;

v) gli operatori siano addestrati ad eseguire in modo corretto le procedure;

vi) nel corso della fabbricazione si redigano a mano e/o mediante appositi strumenti, documenti da cui risulti che tutte le fasi richieste dalle procedure e dalle istruzioni definite si sono effettivamente svolte e che il prodotto soddisfa le aspettative in termini tanto di quantità che di qualità; eventuali deviazioni significative andranno registrate integralmente ed esaminate;

vii) i documenti di fabbricazione, distribuzione compresa, che consentono di tracciare la cronistoria completa di un dato lotto siano archiviati in forma comprensibile e accessibile;

viii) la distribuzione (all'ingrosso) dei prodotti minimizzi i rischi che potrebbero compromettere la qualità;

ix) esista un sistema che consenta di ritirare qualunque lotto di prodotto dalla distribuzione o dalla vendita;

x) si riesaminino i reclami relativi ai prodotti commercializzati, si ricerchino le cause dei difetti di qualità e si prendano misure adeguate riguardanti i prodotti difettosi nonché azioni correttive per evitare il ripetersi di tali inconvenienti.

Controllo di qualità.

1.4. Il controllo di qualità è quella parte delle norme di buona fabbricazione che concerne il campionamento, la definizione delle specifiche e l'esecuzione delle prove nonché le procedure di organizzazione, documentazione ed approvazione atte a garantire che si effettuino realmente le prove necessarie e che un materiale non sia approvato per l'impiego né un prodotto per la vendita o la fornitura sino a che la loro qualità non sia stata giudicata soddisfacente.

Il controllo della qualità presuppone che:

i) si disponga di infrastrutture adeguate, di personale addestrato e di procedure approvate per campionare, ispezionare e sottoporre a prove le materie prime e i materiali di confezionamento come pure i prodotti semilavorati sfusi e finiti; lo stesso dicasi, all'occorrenza, per il controllo delle condizioni ambientali secondo le prescrizioni delle GMP;

ii) il personale prelievi con metodi approvati dal controllo di qualità campioni di materie prime, di materiali di confezionamento e di prodotti semilavorati, sfusi o finiti;

iii) i metodi di prova siano convalidati;

iv) si provveda a redigere, manualmente e/o con appositi strumenti, documenti che possano dimostrare che tutti i campionamenti, le ispezioni e le procedure di controllo prescritte sono stati effettivamente svolti. Qualunque deviazione va registrata integralmente ed esaminata;

v) il prodotto finito contenga principi attivi conformi alla composizione qualitativa e quantitativa riportata nell'autorizzazione alla commercializzazione, sia della purezza prescritta e sia contenuto nel recipiente apposito e correttamente etichettato;

vi) si redigano verbali che documentino le risultanze delle ispezioni e la rispondenza formale con le specifiche dei risultati delle prove effettuate sui materiali e sui prodotti semilavorati, sfusi e finiti. La verifica del prodotto comprende un riesame ed una valutazione della relativa documentazione di produzione nonché delle deviazioni dalle procedure specificate;

vii) nessun lotto di prodotto sia approvato per la vendita o la fornitura prima che una persona qualificata lo abbia certificato conforme a quanto prescritto dall'autorizzazione all'immissione in commercio;

viii) venga conservato un numero di campioni di riferimento delle materie prime e dei prodotti sufficienti a consentire di esaminare il prodotto in un momento successivo qualora ciò si riveli necessario; il prodotto andrà conservato nella sua confezione finale a meno che questa non abbia dimensioni eccezionali.

Capitolo 2

PERSONALE

Principio generale.

La costituzione ed il mantenimento di un soddisfacente sistema di assicurazione della qualità, al pari della corretta fabbricazione di medicinali, dipende dalle persone; per questo motivo è necessario poter disporre di personale qualificato sufficiente a svolgere tutti i compiti che ricadono sotto la responsabilità del fabbricante. Le responsabilità individuali dovrebbero essere chiaramente portate a conoscenza delle singole persone e definite per iscritto; tutto il personale dovrebbe essere a conoscenza dei principi delle GMP che lo riguardano e ricevere un addestramento tanto iniziale quanto continuo commisurato alle sue esigenze e comprensivo delle istruzioni sugli aspetti igienici.

Aspetti generali.

2.1. Il fabbricante dovrà impiegare un numero adeguato di persone dotate delle qualifiche e dell'esperienza pratica occorrenti. L'ampiezza delle responsabilità attribuite a ciascun individuo non dovrà essere tale da comportare rischi per la qualità.

2.2. Il fabbricante dovrà avere un organigramma. Le persone in posizioni di responsabilità dovranno avere incarichi specifici, definiti per iscritto con la descrizione delle relative mansioni, ed un'autorità adeguata per poterli svolgere. Esse potranno delegare i propri compiti a persone che dispongano di qualifiche soddisfacenti; non dovranno esserci lacune o sovrapposizioni inesplicate nelle responsabilità del personale interessato all'applicazionedelle GMP.

Personale direttivo.

2.3. Il personale direttivo comprende il capo servizio della produzione, il capo servizio del controllo della qualità e, qualora la responsabilità per i compiti di cui all'articolo 22 della direttiva 75/319/CEE non competa ad almeno una delle persone precedentemente nominate, la o le persone qualificate designate a tale scopo. Di norma il personale direttivo dovrebbe svolgere i propri compiti a tempo pieno; il capo servizio della produzione e quello del controllo della qualità dovranno essere indipendenti l'uno dall'altro. Nelle aziende di maggiori dimensioni può rivelarsi necessario delegare alcune delle funzioni di cui ai punti 2.5, 2.6 e 2.7.

2.4. I compiti delle persone qualificate sono descritti esaurientemente all'articolo 22 della direttiva 75/319/CEE e possono riassumersi nel modo seguente:

a) per i medicinali fabbricati nella Comunità europea una persona qualificata deve garantire che ogni lotto sia stato prodotto e sottoposto alle prove/controllato conformemente alle direttive ad esso applicabili ed all'autorizzazione all'immissione in commercio (*);

b) per i medicinali fabbricati al di fuori della Comunità europea una persona qualificata deve garantire che ogni lotto importato sia stato sottoposto nel Paese di importazione alle prove di cui al paragrafo 1, lettera *b)* dell'articolo 22;

c) durante lo svolgimento delle operazioni e prima che il prodotto venga comunque approvato una persona qualificata deve certificare in un registro od in un documento equivalente che ogni lotto di produzione ottempra a quanto disposto dall'articolo 22.

I responsabili di questi compiti devono soddisfare i requisiti in materia di qualifiche stabiliti dall'articolo 23 della stessa direttiva, ed essere con continuità ed in permanenza a disposizione del titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione per svolgere quanto di loro competenza. Tali compiti possono venir delegati ma unicamente ad altre persone qualificate.

2.5. Al capo servizio del reparto produzione competono in genere le seguenti responsabilità:

i) garantire che i medicinali vengano prodotti e immagazzinati conformemente a quanto stabilito dalla documentazione del caso così da ottenere la qualità richiesta;

ii) approvare le istruzioni riguardanti le operazioni produttive e garantirne il rigoroso rispetto;

iii) garantire che i dati registrati relativi alla produzione sinao valutati e firmati da una persona autorizzata prima di essere inviati al reparto controllo della qualità;

iv) verificare lo stato di efficienza del proprio reparto, dei locali e delle attrezzature e curarne la manutenzione;

v) garantire che vangano effettuate le convalide del caso;

vi) garantire che l'addestramento, tanto iniziale quanto continuo, del personale del reparto venga effettuato e adattato alle esigenze.

2.6. Al capo servizio del reparto controllo della qualità competono in genere le seguenti responsabilità:

i) approvare o rifiutare, a seconda di ciò che gli sembri opportuno, le materie prime, i materiali da confezionamento ed i prodotti semilavorati, sfusi e finiti;

ii) valutare i dati registrati per i vari lotti di prodotto;

iii) garantire che vengano effettuate tutte le prove necessarie;

iv) approvare le specifiche, le istruzioni per il campionamento, i metodi di prova e le altre procedure di controllo della qualità;

v) approvare gli analisti esterni alla ditta e controllarne il lavoro;

vi) verificare lo stato di efficienza del proprio reparto, dei locali e delle apparecchiature e curarne la manutenzione;

vii) garantire che vengano effettuate le convalide del caso;

viii) garantire che l'addestramento, tanto iniziale quanto continuo, del personale del reparto venga effettuato ed adattato alle esigenze.

Gli altri compiti del servizio controllo di qualità sono riepilogati nel capitolo 6.

2.7. Di norma i dirigenti della produzione e del controllo di qualità condividono la responsabilità di alcuni compiti relativi alla qualità o li svolgono congiuntamente. Fra tali compiti potranno rientrare, a seconda della normativa nazionale:

l'autorizzazione di procedure scritte e di altri documenti nonchè le loro modifiche;

la verifica ed il controllo dell'ambiente di fabbricazione;

l'igiene degli impianti;

la convalida dei processi;

l'addestramento;

l'approvazione ed il controllo dei fornitori di materiali;

l'approvazione ed il controllo degli appaltatori;

la designazione ed il controllo delle condizioni di immagazzinamento per materiali e prodotti;

la conservazione dei documenti di registrazione;

il monitoraggio della conformità alle norme di buona fabbricazione;

le operazioni d'ispezione, indagine e campionamento volta a tener sotto controllo i fattori che possono influenzare la qualità del prodotto.

Addestramento.

2.8. Il fabbricante dovrà provvedere all'addestramento di tutto il personale i cui incarichi comportino l'ingresso nelle zone di produzione o nei laboratori di controllo (personale tecnico, di manutenzione e di pulizia) nonché quella parte del personale le cui attività sono in grado di influire sulla qualità del prodotto.

2.9. Oltre alla formazione di basi riguardante la teoria e la pratica delle GMP il personale di nuova assunzione dovrà ricevere un adeguato addestramento ai compiti ad esso assegnati. Occorre anche prevedere un

(*) Conformemente alla direttiva 75/319/CEE ed alla sentenza emessa dalla Corte di giustizia delle Comunità europee nella causa 247/81 i medicinali che siano stati adeguatamente controllati nella CEE da una persona qualificata non devono essere nuovamente controllati o verificati da una altro Stato membro della Comunità

addestramento continuo, la cui efficacia pratica andrà valutata periodicamente. Dovranno essere previsti programmi di addestramento approvati a seconda dei casi dal capo della produzione o da quello del controllo della qualità. I risultati dell'addestramento andranno registrati.

2.10. Al personale che lavori nelle aree in cui vi sia rischio di contaminazione (ad es.: aree controllate o aree in cui vengono manipolate sostanze molto attive, tossiche, infettive o sensibilizzanti) andrà impartito un addestramento specifico.

2.11. I visitatori ed il personale non qualificato non dovranno, in linea di massima, essere ammessi nelle zone di produzione e di controllo della qualità. Qualora sia inevitabile farli accedere a tali zone essi dovranno essere informati in anticipo, in particolare per quanto riguarda l'igiene personale e gli indumenti protettivi prescritti. Le persone in questione andranno attentamente sorvegliate.

2.12. Il concetto di assicurazione della qualità e tutte le misure in grado di migliorarne la comprensione e l'attuazione vanno discusse esaurientemente nel corso delle sedute di addestramento.

Igiene del personale.

2.13. All'interno della fabbrica si dovranno definire ed adattare alle diverse esigenze riscontrate programmi particolareggiati in materia di igiene. Essi dovranno comprendere le procedure riguardanti la salute, le norme di igiene e gli indumenti del personale. Tali procedure andranno comprese e rigorosamente seguite da ogni persona i cui compiti comportino l'accesso nella zona di produzione ed in quelle di controllo. I programmi in materia d'igiene andranno promossi dalla dirigenza ed ampiamente discussi nel corso delle sedute di addestramento.

2.14. Nei limiti del possibile di dovrà provvedere a garantire che alla fabbricazione di prodotti farmaceutici non prenda parte nessuna persona colpita da malattia infettiva o con ferite aperte sulla superficie esposta del corpo.

2.15. All'atto dell'assunzione ogni nuovo dipendente andrà sottoposto ad esame medico. Spetta al fabbricante la responsabilità di redigere istruzioni tali da garantire che vengano portate a sua conoscenza condizioni di salute potenzialmente importanti. Dopo il primo esame medico se ne dovranno effettuare altri quando ciò sia necessario per il lavoro e la salute personale.

2.16. Chiunque entri nelle aree di fabbricazione dovrà indossare indumenti protettivi adeguati alle operazioni che deve svolgere.

2.17. Nelle zone di fabbricazione e immagazzinamento sarà proibito mangiare, bere, masticare gomma o fumare, ovvero depositare alimenti, bevande, articoli per fumatori o medicamenti personali. In generale andrà proibita qualunque prassi non igienica nelle zone di fabbricazione e in qualunque altra zona in cui possa avere conseguenze negative per il prodotto.

2.18. Le mani dell'operatore non dovranno entrare in contatto diretto con il prodotto esposto ovvero con qualsiasi parte dell'attrezzaturache venga in contatto con i prodotti.

2.19. Al personale andranno insegnate le modalità d'impiego dei dispositivi per il lavaggio delle mani.

2.20. Qualunque requisito specifico per la fabbricazione di particolari prodotti (ad es.: preparati sterili) rientra nell'ambito del capitolo «Indicazioni supplementari».

Capitolo 3

LOCALI ED APPARECCHIATURE

Principio generale.

Locali ed attrezzature devono essere ubicati, progettati, costruiti, adattati e sottoposti a regolare manutenzione in modo da risultare idonei alle operazioni da svolgere. Nel progettarli e disporli si deve mirare a minimizzare il rischio di errori ed a consentire efficaci interventi di pulizia e manutenzione così da evitare la contaminazione crociata, l'accumulo di polvere o di sporcizia ed in genere qualunque effetto negativo sulla qualità dei prodotti.

LOCALI.

Aspetti generali.

3.1. I locali saranno ubicati in un ambiente il quale, considerato unitamente alle misure volte a proteggere la fabbricazione, presenti un rischio minimo di provocare la contaminazione dei materiali o dei prodotti.

3.2. I locali andranno sottoposti ad un'accurata manutenzione, assicurando nel contempo che le operazioni di riparazione e della stessa manutenzione non comportino nessun rischio per la qualità dei prodotti. I locali andranno puliti e all'occorrenza disinfettati conformemente a dettagliate procedure scritte.

3.3. Le condizioni d'illuminazione, temperatura, umidità e ventilazione dovranno risultare adeguate e tali da non avere ripercussioni negative, dirette od indirette, sui medicinali durante le fasi della fabbricazione e l'immagazzinamento oppure sul corretto funzionamento delle attrezzature.

3.4. I locali andranno progettati e attrezzati in modo da offrire la massima protezione contro l'ingresso di insetti o di altri animali.

3.5. Si dovranno prendere provvedimenti per impedire l'accesso di persone non autorizzate. Le zone adibite alla produzione, all'immagazzinamento ed al controllo della qualità non dovranno servire da zone di passaggio per il personale che non vi lavori.

Area di produzione.

3.6. Al fine di minimizzare la possibilità che si verifichino situazioni a rischio da un punto di vista medico dovute a contaminazione crociata, si dovranno prevedere infrastrutture apposite ed autosufficienti per la produzione di medicamenti particolari quali sostanze ad alto potere sensibilizzante (ad es.: penicilline) o preparazioni biologiche (ad es.: quelle preparate con microrganismi vivi). Tali infrastrutture non andranno utilizzate per la produzione di alcuni altri prodotti appartenenti alle categorie degli antibiotici, degli ormoni, dei citotossici, dei medicamenti ad elevata attività e dei prodotti non medicinali; per questi prodotti si può accettare in casi eccezionali il principio di campagne di produzione nelle stesse infrastrutture purché si prendano precauzioni specifiche e vengano eseguite le necessarie convalide. Nei locali utilizzati per la fabbricazione di prodotti medicinali non dovrà essere consentita la fabbricazione di sostanze tossiche quali antiparassitari ed erbicidi.

3.7. I locali dovranno, di preferenza, essere disposti così da consentire che la produzione abbia luogo in aree collegate tra loro secondo un ordine logico corrispondente alla sequenza delle operazioni da svolgere ed ai livelli di igiene prescritti.

3.8. Gli spazi adibiti alla lavorazione ed all'immagazzinamento durante la produzione dovranno essere tali da consentire la disposizione ordinata e logica di attrezzature e materiali così da minimizzare il rischio di confusione tra medicinali diversi o tra i loro componenti, escludere la contaminazione crociata e ridurre al minimo il rischio che uno degli stadi del processo di fabbricazione o di controllo venga omesso o mal eseguito.

3.9. Nei luoghi in cui le materie prime e i materiali di confezionamento primario ovvero i prodotti semilavorati o sfusi siano esposti all'ambiente le superfici interne (pareti, pavimenti e soffitti) dovranno risultare lisce, esenti da crepe e giunture sconnesse e tali da non produrre polvere e da poter essere pulite ed all'occorrenza disinfettate in modo agevole ed efficace.

3.10. Le tubazioni, gli impianti di illuminazione, i punti di ventilazione e gli altri servizi dovranno essere progettati e disposti in modo da evitare che vengano a crearsi recessi difficili da pulire. Per quanto possibile dovrebbero risultare accessibili, per la manutenzione, dall'esterno delle aree adibite alla fabbricazione.

3.11. Le tubazioni di scarico dovranno essere di dimensioni adeguate e disporre di pozzetti sifonati. Ove possibile andranno evitate le canalette aperte; qualora la loro presenza si riveli necessaria dovranno essere poco profonde per facilitarne la pulizia e la disinfezione.

3.12. Le aree adibite alla produzione dovranno essere ventilate in modo efficace, disporre di apparecchiature per il controllo del

condizionamento dell'aria (comprendenti il controllo della temperatura, ed all'occorrenza dell'umidità, e la filtrazione) adeguate tanto ai prodotti ivi trattati e alle relative operazioni quanto all'ambiente esterno.

3.13. La pesata delle materie prime dovrà, di norma, aver luogo in un locale di pesatura separato appositamente progettato.

3.14. Nei casi in cui si produca polvere (ad es.: durante le operazioni di campionamento, pesatura, miscelatura e lavorazione nonché durante l'imballaggio di prodotti secchi) si dovranno prendere disposizioni specifiche per impedire la contaminazione crociata ed agevolare la pulizia.

3.15. I locali per l'imballaggio dei medicinali dovranno essere specificamente progettati e disposti così da evitare confusioni e/o la contaminazione crociata.

3.16. Le aree adibite alla produzione dovranno essere ben illuminate, particolarmente laddove si svolgano controlli visivi sulla linea di produzione.

3.17. I controlli nel corso del processo potranno aver luogo nell'area adibita alla produzione purché essi non comportino nessun rischio per la produzione stessa.

Aree di immagazzinamento.

3.18. Le aree di immagazzinamento dovranno avere una capacità sufficiente a consentire di depositarvi in modo ordinato le varie categorie di materiali e di prodotti: materie prime e materiali di confezionamento, prodotti semilavorati, sfusi e finiti, nonché prodotti in quarantena, approvati, respinti, restituiti o richiamati.

3.19. Le aree di immagazzinamento andranno progettate o adattate così da garantire buone condizioni di conservazione; dovranno in particolare risultare pulite e asciutte e venir altresì mantenute entro limiti accettabili di temperatura. Laddove occorra rispettare condizioni particolari per l'immagazzinamento (ad es.: di temperatura e di umidità) tali condizioni andranno ottenute, verificate e controllate.

3.20. I materiali ed i prodotti andranno protetti dalle intemperie con l'impiego di aree per il loro ricevimento e distribuzione. Le zone adibite al ricevimento andranno progettate ed attrezzate così da consentire all'occorrenza di procedere alla pulizia dei contenitori dei materiali in arrivo prima del loro immagazzinamento.

3.21. Qualora per la quarantena siano previste zone separate, dette zone devono essere chiaramente indicate ed accessibili soltanto al personale autorizzato. Qualunque sistema che sostituisca la quarantena fisica dovrà offrire un grado equivalente di sicurezza.

3.22. Dovrà dinorma essere prevista un'area separata adibita al campionamento delle materie prime. Qualora il campionamento abbia luogo nella zona adibita all'immagazzinamento dei prodotti esso dovrà essere effettuato in modo tale da escludere la contaminazione, anche crociata.

3.23. Andranno previste aree isolate per il deposito di materiali o prodotti respinti, richiamati o restituiti.

3.24. Le sostanze e i prodotti caratterizzati da un'elevata attività andranno immagazzinati in aree sicure.

3.25. Ai materiali di confezionamento stampati viene attribuita un'importanza critica ai fini della conformità del medicinale e particolare attenzione andrà quindi dedicata all'immagazzinamento di tali materiali in condizioni di sicurezza.

Aree adibite al controllo di qualità.

3.26. Di norma i laboratori utilizzati per il controllo di qualità dovranno essere separati dalle zone adibite allaproduzione. Ciò riveste una particolare importanza nel caso di laboratori che servano a controllare sostanze biologiche e microbiologiche nonché radioisotopi; tali laboratori dovranno essere anche separati l'uno dall'altro.

3.27. I laboratori di controllo andranno progettati in modo da essere idonei alle operazioni che in essi verranno effettuate. Lo spazio dovrà risultare sufficiente ad evitare confusioni e ad eliminare il rischio di contaminazione crociata; dovranno essere disponibili spazi adeguati per conservare i campioni ed i relativi documenti.

3.28. Potrà risultare necessario prevedere locali separati per proteggere strumenti sensibili da vibrazioni, interferenze elettriche, umidità, ecc.

3.29. Per i laboratori in cui si manipolino sostanze particolari quali campioni biologici o radioattivi varranno prescrizioni speciali.

Aree per attività sussidiarie.

3.30. I locali adibiti alla ricreazione ed alla refezione dovranno essere separati dalle altre aree.

3.31. I locali utilizzati per gli spogliatoi, per lavarsi e per i servizi igienici dovranno essere di agevole accesso ed adeguati al numero di utenti. I servizi igienici *non* dovranno comunicare direttamente con aree adibite alla produzione od all'immagazzinamento dei prodotti.

3.32. Nella misura del possibile le officine per la manutenzione dovranno essere separate dalle aree adibite alla produzione. Ogniqualvolta in un'area adibita alla produzione siano depositati utensili e parti di ricambio questi andranno conservati in locali o scomparti ad essi riservati.

3.33. Gli alloggiamenti degli animali dovranno risultare ben isolati dalle altre zone e disporre d'ingressi separati per l'accesso degli animali nonché di apparecchiature per il trattamento dell'aria.

APPARECCHIATURE.

3.34. Le apparecchiature produttive andranno progettate, disposte e sottoposte a manutenzione, in modo tale da risultare idonee allo scopo cui sono destinate.

3.35. Le operazioni di manutenzione e riparazione non dovranno presentare rischi per la qualità dei prodotti.

3.36. Le apparecchiature produttive andranno progettate in modo che sia agevole pulirle perfettamente; esse andranno pulite secondo minuziose procedure scritte e saranno conservate soltanto quando siano pulite e asciuttte.

3.37. Le apparecchiature di lavaggio e di pulizia verranno scelte e utilizzate in modo da non costituire una fonte di contaminazione.

3.38. Tutte le apparecchiature andranno installate così da prevenire qualsiasi rischio di errore o contaminazione.

3.39. Le apparecchiature produttive non dovranno comportare rischi per i prodotti. Le parti che entrano in contatto con il prodotto non devono essere chimicamente reattive né dar luogo a fenomeni di cessione o assorbimento in misura tale da condizionare la qualità del prodotto costituendo così un rischio.

3.40. Per le operazioni di produzione e controllo si dovrà disporre di bilance e strumenti di misura di capacità e precisione adeguate.

3.41. Le apparecchiature per effettuare misurazioni, pesate, registrazioni di dati e controlli andranno calibrate e verificate ad intervalli ben definiti e con metodi idonei. I risultati di tali prove andranno registrati secondo modalità adeguate.

3.42. Le tubazioni fisse andranno chiaramente etichettate per indicarne il contenuto e, all'occorrenza, la direzione del flusso.

3.43. Le tubazioni adibite al trasporto di acqua distillata, deionizzata ed all'occorrenza di acqua d'altro tipo andranno sterilizzate conformemente a procedure scritte in cui siano specificati i limiti di attività dei contaminanti microbiologici e le misure da prendere.

3.44. Le apparecchiature difettose dovranno, se possibile, venire rimosse dalle zone adibite alla produzione ed al controllo della qualità, o per lo meno venire chiaramente etichettate come difettose.

Capitolo 4

DOCUMENTAZIONE

Principio generale.

Una buona documentazione costituisce una parte fondamentale del sistema di assicurazione della qualità: una documentazione scritta con chiarezza evita gli errori connessi alla comunicazione orale e consente di tracciare la storia di un lotto di prodotto. Specifiche formule di fabbricazione con le relative istruzioni, procedure e verbali dovranno risultare senza errori e saranno disponibili in forma scritta. La leggibilità dei documenti è d'importanza fondamentale.

Aspetti generali.

4.1. *Le specifiche* descrivono dettagliatamente i requisiti ai quali prodotti o i materiali impiegati o ottenuti nel corso della fabbricazione devono soddisfare. Esse fungono da base per la valutazione della qualità.

Le formule di produzione e le istruzioni per il processo di lavorazione e per il confezionamento riportano tutte le materie prime utilizzate e indicano tutte le operazioni del processo di lavorazione e del confezionamento.

Le procedure danno indicazioni per eseguire alcune operazioni come quelle relative alla pulizia, all'abbigliamento da lavoro, al controllo dell'ambiente, al campionamento, alle prove ed all'impiego delle attrezzature

I rendiconti riportano la cronistoria di ogni lotto di prodotto, distribuzione inclusa, e tutte le altre circostanze di rilievo per la qualità del prodotto finale.

4.2. I documenti andranno progettati, elaborati, riesaminati e distribuiti con cura. Essi dovranno essere rispondenti alle relative sezioni dei fascicoli delle autorizzazioni alla fabbricazione ed alla immissione in commercio

4.3. I documenti andranno approvati, firmati e datati da persone competenti e autorizzate a farlo.

4.4. Il contenuto dei documenti non dovrà essere ambiguo; tipo, natura e scopo dei documenti stessi dovranno essere indicati con chiarezza, e la loro stesura dovrà essere ordinata ed agevole da verificare. I documenti riprodotti dovranno essere chiari e leggibili; la riproduzione dei documenti di lavoro a partire da altri documenti dovrà essere tale da non consentire che il processo di riproduzione vi introduca errori

4 5. I documenti andranno regolarmente riesaminati ed aggiornati. Quando un documento sia stato riesaminato si dovranno adottare provvedimenti per impedire l'impiego accidentale di documenti superati

4.6. I documenti non dovranno essere scritti a mano anche se, nel caso di documenti che debbano essere datati, la data potrà venire apposta manualmente in una scrittura chiara, leggibile ed indelebile; a tale scopo andrà previsto uno spazio sufficiente.

4.7. Eventuali modifiche alle annotazioni compiute su un documento andranno firmate e datate; le modifiche stesse dovranno consentire di leggere le informazioni originalmente riportate. All'occorrenza si dovrà registrare anche la ragione della modifica.

4 8. I rendiconti andranno redatti o compilati al momento in cui si svolgono le singole operazioni, così da consentire di seguire tutte le attività significative riguardanti la fabbricazione di medicinali. Essi dovranno essere conservati per almeno un anno dopo la data di scadenza del prodotto finito.

4 9. I dati potranno venire registrati avvalendosi di sistemi elettronici per l'elaborazione di dati ovvero di mezzi fotografici o di altri mezzi affidabili, ma in tal caso dovranno essere disponibili procedure dettagliate riguardanti il sistema in uso ed occorrerà verificare l'accuratezza delle registrazioni. Qualora la documentazione sia trattata con metodi elettronici di elaborazione dei dati dovra essere consentito di introdurre o modificare dati nell'elaboratore soltanto a persone autorizzate, modifiche e cancellature andranno inoltre registrate a loro volta Per limitare l'accesso all'elaboratore si dovrà ricorrere a parole d'ordine o ad altri mezzi idonei ed il risultato dell'immissione di dati estremamente importanti andrà verificato in modo indipendente. L'archiviazione elettronica andrà tutelata riproducendo per cautela i verbali dei lotti di prodotto su nastro magnetico, microfilm, supporto cartaceo o altro. È di particolare importanza che i dati risultino rapidamente disponibili durante tutto il periodo in cui è obbligatorio conservarli

Documenti richiesti

4.10. Specifiche

Per le materie prime e i materiali di confezionamento e per i prodotti finiti si dovrà disporre di specifiche debitamente autorizzate e datate; qualora ciò risulti opportuno tali specifiche dovranno essere disponibili anche per i prodotti intermedi o sfusi.

Specifiche delle materie prime e dei materiali di confezionamento.

4.11. Le specifiche delle materie prime e dei materiali di confezionamento (confezionamento primario o materiali stampati) dovranno comprendere a seconda dei casi:

a) una descrizione degli stessi, ivi compresi:

la denominazione attribuita al prodotto ed il codice specifico per l'azienda;

gli eventuali riferimenti a monografie della farmacopea;

i fornitori approvati e, se possibile, il fabbricante originale dei prodotti,

un campione dei materiali stampati;

b) le istruzioni per il campionamento e le prove da effettuare oppure i riferimenti alle procedure da seguire;

c) i requisiti qualitativi e quantitativi ed i relativi valori di tolleranza;

d) le condizioni e le precauzioni per l'immagazzinamento;

e) il periodo massimo che i prodotti possono trascorrere in magazzino prima che occorra riesaminarli.

Specifiche dei prodotti semilavorati e sfusi.

4.12. Le specifiche dei prodotti semilavorati e sfusi sono necessarie nei casi in cui questi siano acquistati all'esterno o forniti a terzi in tale forma, ovvero qualora i dati riguardanti i prodotti semilavorati vengano utilizzati per la valutazione dei prodotti finiti. Dette specifiche dovranno, a seconda dei casi, essere simili a quelle delle materie prime od a quelle dei prodotti finiti.

Specifiche dei prodotti finiti.

4.13. Le specifiche dei prodotti finiti dovranno comprendere:

a) il nome dato al prodotto ed all'occorrenza il suo codice specifico;

b) le formula del prodotto o un riferimento ad essa;

c) una descrizione della forma farmaceutica e dei dettagli della confezione;

d) istruzioni in materia di campionamento e sperimentazione ovvero un riferimento alle relative procedure;

e) i requisiti qualitativi e quantitativi, e relativi valori di tolleranza;

f) all'occorrenza le condizioni di immagazzinamento e le precauzioni da rispettare,

g) il periodo di validita.

FORMULA DI FABBRICAZIONE ED ISTRUZIONI PER IL CICLO DI PRODUZIONE.

Per ogni prodotto e per ogni dimensione del lotto da produrre si dovranno avere una formula di fabbricazione e le istruzioni per la lavorazione formalmente autorizzate, spesso riunite in un unico documento.

4 14. La formula di fabbricazione dovrà comprendere:

a) la denominazione del prodotto completa di un codice di riferimento correlato alla specifica del prodotto stesso;

b) una descrizione della forma farmaceutica, e l'indicazione del dosaggio del prodotto e delle dimensioni del lotto di fabbricazione;

c) un elenco di tutte le materie prime che per ciascuna di esse riporti la denominazione, un codice specifico e la quantità impiegata; le sostanze che durante il processo di lavorazione possono scomparire andranno menzionate esplicitamente;

d) l'indicazione del rendimento finale prevedibile con i limiti di rendimento ammissibili ed, eventualmente, dei rendimenti intermedi delle varie fasi di lavorazione.

4.15. Le istruzioni per la produzione dovranno comprendere:

a) l'indicazione dell'area di produzione e delle principali attrezzature da impiegare;

b) i metodi (od un riferimento ad essi) da adottare per preparare le apparecchiature d'importanza critica (ad es.: pulizia, montaggio, taratura, sterilizzazione);

c) istruzioni particolareggiate per ogni singolo stadio del processo di lavorazione (ad es.: verifica dei materiali, trattamenti preliminari, sequenza dell'aggiunta delle sostanze, tempi di miscelazione, temperature);

d) le istruzioni relative ai controlli in processo ed ai rispettivi valori limite;

e) all'occorrenza le prescrizioni per l'immagazzinamento dei prodotti sfusi tra cui quelle riguardanti il recipiente, l'etichettatura e le eventuali condizioni speciali di immagazzinamento;

f) ogni altra misura speciale da adottare.

ISTRUZIONI PER IL CONFEZIONAMENTO.

4.16. Per ogni prodotto e per ogni dimensione e tipo di confezione dovranno essere definite istruzioni per il confezionamento formalmente autorizzate che dovranno di norma comprendere i seguenti aspetti o fare riferimento ad essi:

a) nome del prodotto;

b) descrizione della relativa forma farmaceutica ed eventualmente del dosaggio;

c) dimensioni della confezione espresse con il numero di unità, il peso o il volume del prodotto ivi contenuto;

d) un elenco completo di tutti i materiali di confezionamento necessari per un lotto di dimensioni standard, compresi la quantità, le dimensioni ed i tipi nonché i numeri di codice o di riferimento che individuano le specifiche di ciascuno di essi;

e) all'occorrenza un campione o una riproduzione dei materiali di confezionamento stampati utilizzati per quel prodotto e alcuni facsimile che indichino dove apporre i riferimenti relativi al lotto e al periodo di validità del prodotto;

f) le misure speciali da adottare, fra cui un accurato esame dell'area e delle attrezzature per accertare che la linea di produzione sia sgombra prima dell'inizio delle operazioni;

g) una descrizione delle operazioni di confezionamento, incluse le operazioni sussidiarie di rilievo, e delle attrezzature utilizzate a tale scopo;

h) particolari sui controlli in produzione ed istruzioni sul campionamento e sui limiti di tolleranza.

RENDICONTI DI LAVORAZIONE DI UN LOTTO.

4.17. Per ogni lotto prodotto occorrerà redigere un rendiconto che riprenda le parti salienti della formula di fabbricazione e delle istruzioni di lavorazione in vigore al momento. Per la compilazione di detto documento deve essere previsto un metodo che escluda ogni errore di trascrizione; il rendiconto dovrà recare il numero del lotto in corso di fabbricazione.

Prima dell'inizio di un processo di lavorazione si dovrà verificare, redigendone una memoria scritta, che le attrezzature ed i centri di lavorazione siano sgombri da prodotti precedenti, da documenti o da materiali non necessari per il processo in programma e che le attrezzature siano pulite e idonee all'impiego.

Man mano che le singole operazioni di un processo di lavorazione vengono effettuate, andranno registrati i seguenti dati; al termine del processo il documento andrà datato e firmato per conferma dal responsabile delle operazioni di lavorazione:

a) denominazione del prodotto;

b) data e tempi di inizio, delle principali fasi intermedie e del completamento della produzione;

c) nome del responsabile di ogni fase della produzione;

d) sigla dell'operatore che ha curato le fasi importanti della produzione ed all'occorrenza della persona che ha verificato ciascuna di queste operazioni (ad es.: la pesatura);

e) il numero del lotto e/o il numero del controllo analitico nonché la quantità delle materie prime effettivamente pesata (incluso il numero del lotto ed eventualmente la quantità di ciascun materiale recuperato o ritrattato che sia stato aggiunto);

f) operazioni od eventi significativi del processo di lavorazione e principali apparecchiature utilizzate;

g) un verbale dei controlli in produzione con la sigla della persona o delle persone che li hanno effettuati e i risultati ottenuti;

h) la quantità di prodotto ottenuta in varie fasi della fabbricazione opportunamente scelte (resa);

i) note relative a problemi speciali compresi i particolari (corredati di autorizzazione scritta) di eventuali scostamenti dalla formula di fabbricazione e dalle istruzioni del processo di lavorazione.

RENDICONTI DEL CONFEZIONAMENTO DI UN LOTTO.

4.18. Per ogni lotto anche parziale prodotto andrà redatto un rendiconto del confezionamento. Il documento dovrà riprendere le varie parti delle istruzioni per il confezionamento; per la compilazione di tali documenti andrà progettato un metodo che possa escludere gli errori di trascrizione. Il documento dovrà riportare il numero del lotto di produzione e la quantità del prodotto sfuso da confezionare, nonché il numero del lotto di produzione e la quantità di prodotto finito che si prevede di ottenere

Prima di iniziare una operazione di confezionamento dovranno aver luogo verifiche debitamente registrate le quali attestino che le attrezzature e i centri di lavorazione sono sgombri da prodotti precedenti, da documenti o da materiali non necessari per le operazioni di confezionamento in programma, ed inoltre che le attrezzature sono pulite ed idonee all'impiego.

Man mano che si effettuano le singole operazioni, andranno registrate le seguenti informazioni; al termine del processo il documento verrà datato e firmato per convalida dal responsabile o dai responsabili delle operazioni di confezionamento·

a) denominazione del prodotto;

b) data ed orario delle operazioni di confezionamento;

c) nome del responsabile che ha curato le operazioni di confezionamento;

d) sigle degli operatori addetti alle fasi importanti;

e) verbalizzazione delle verifiche per l'identificazione e la conformità alle istruzioni per il confezionamento, compresi i risultati dei controlli durante la produzione,

f) particolari delle operazioni di confezionamento svolte, compresi i riferimenti alle attrezzature ed alle linee di confezionamento utilizzate;

g) ogni qualvolta ciò sia possibile campioni del materiale di confezionamento stampato impiegato, compresi facsimili del codice del lotto di produzione, della data di scadenza e di eventuali sovrastampe aggiuntive;

h) annotazione degli eventuali problemi particolari che possono presentarsi compresi i dettagli relativi ad eventuali deviazioni dalle istruzioni di confezionamento con l'autorizzazione scritta rilasciata a tale scopo da una persona abilitata a farlo;

i) quantitativi e numero di riferimento o di identificazione di tutti i materiali di confezionamento stampati e dei prodotti sfusi consegnati al reparto, utilizzati, distrutti o rinviati al magazzino nonché quantitativo di prodotto ottenuto, così da consentire un'adeguata riconciliazione.

PROCEDURE E DOCUMENTI.

Ricevimento.

4.19. Andranno previste procedure scritte e documenti per ricevere la fornitura della singola materia prima e dei materiali da confezionamento (tanto stampati quanto per la confezione primaria).

4.20. I documenti di ricevimento riporteranno·

a) la denominazione del materiale che figura sulla nota di consegna e sui recipienti;

b) la denominazione e/o il codice specifici dell'azienda per quale materiale (qualora differiscano da quelli precedenti);

c) la data di ricevimento;

d) il nome del fornitore e, se possibile, del fabbricante;

e) il numero del lotto ed il numero di riferimento apposto dal fabbricante;

f) la quantità complessiva ed il numero di contenitori ricevuti,

g) il numero assegnato al lotto al momento del ricevimento;

h) eventuali commenti (ad es.: sullo stato dei contenitori).

4.21. A seconda dei casi andranno previste procedure scritte per l'etichettatura interna, la quarantena e l'immagazzinamento delle materie prime, dei materiali di confezionamento e degli altri materiali.

Campionamento.

4.22. Per il campionamento andranno previste procedure scritte che specifichino le persone autorizzate ad effettuarlo, i metodi e le attrezzature da impiegare, le quantità da prelevare ed eventuali accorgimenti per evitare la contaminazione del materiale o qualunque deterioramento della sua qualità (cfr. capitolo 6, voce 13).

Prove.

4.23. Per le prove sui materiali e sui prodotti nelle varie fasi della fabbricazione andranno previste procedure scritte che descrivano i metodi e le attrezzature da impiegare. Le prove eseguite dovranno essere registrate (cfr. capitolo 6, punto 17).

Altri aspetti.

4.24. Si dovranno prevedere procedure scritte per l'approvazione o il rifiuto dei materiali o dei prodotti, in particolare per l'approvazione all'immissione in commercio del prodotto finito data dalle persone qualificate ai sensi dell'articolo 22 della direttiva 75/319/CEE.

4.25. Per la distribuzione del singolo lotto di un prodotto andrà redatto un documento in modo da agevolare all'occorrenza il richiamo del lotto stesso (cfr. capitolo 8).

4.26. All'occorrenza andranno previste procedure scritte con le relative registrazioni per gli interventi compiuti o le conclusioni raggiunte, in merito a:

convalida;

montaggio e taratura delle attrezzature;

manutenzione, pulizia e disinfezione;

questioni di personale tra cui addestramento, tenuta di lavoro, igiene;

controllo dell'ambiente;

controllo degli organismi nocivi;

reclami;

ritiri del prodotto;

restituzioni.

4.27. Per le più importanti apparecchiature di fabbricazione e di controllo dovranno essere disponibili istruzioni per l'uso redatte chiaramente.

4.28. Le apparecchiature principali e quelle d'importanza fondamentale dovranno essere corredate di registri in cui siano riportate, a seconda dei casi, convalide, tarature, interventi di manutenzione, pulizia o riparazione con le rispettive date nonché il nome delle persone che hanno compiuto queste operazioni.

4.29. Si dovranno registrare in modo adeguato ed in ordine cronologico l'impiego delle apparecchiature principali e di quelle d'importanza critica nonché le aree in cui i prodotti sono stati lavorati.

Capitolo 5

PRODUZIONE

Principio generale.

Le operazioni di produzione devono seguire procedure chiaramente definite e conformarsi ai principi delle norme per la buona fabbricazione al fine di ottenere prodotti della qualità richiesta e conformi alle autorizzazioni alla fabbricazione ed all'immissione in commercio.

Aspetti generali.

5.1. Alla produzione dovranno provvedere e sopraintendere persone competenti.

5.2. Ogni operazione di gestione dei materiali e dei prodotti quale il ricevimento e la quarantena, il campionamento, l'immagazzinamento, l'etichettatura, la dispensazione, la lavorazione, il confezionamento e la distribuzione andrà compiuta secondo procedure od istruzioni scritte ed all'occorrenza verrà registrata.

5.3. Tutte le materie prime andranno controllate per garantire che la fornitura corrisponda all'ordine. All'occorrenza i recipienti andranno puliti e muniti di un'etichetta recante i dati prescritti.

5.4. I danni subiti dai recipienti e qualunque altro eventuale problema che possa influire negativamente sulla qualità di un materiale andranno esaminati, registrati e riferiti al reparto controllo della qualità.

5.5. Le materie prime ed i prodotti finiti andranno posti in quarantenza, fisicamente o amministrativamente, immediatamente dopo essere stati ricevuti o lavorati sino a quando non vengano approvati per l'impiego o la distribuzione.

5.6. Prodotti semilavorati e sfusi acquistati in quanto tali dovranno essere gestiti al loro ricevimento come se si trattasse di materie prime.

5.7. Tutti i materiali ed i prodotti saranno immagazzinati nelle condizioni più opportune stabilite dal fabbricante ed in modo ordinato al fine di consentire la suddivisione per lotti e la rotazione delle scorte.

5.8. A seconda delle necessità si dovranno eseguire la verifica delle rese e la riconciliazione dei quantitativi in questione al fine di garantire che le discrepanze non superino i limiti accettabili.

5.9. Nella stessa stanza non si dovranno eseguire simultaneamente o consecutivamente operazioni su prodotti diversi a meno che non vi sia alcun rischio di confusione o di contaminazione crociata.

5.10. Prodotti e materiali andranno protetti dai vari tipi di contaminazione, compresa quella microbica, in ogni fase del processo di lavorazione.

5.11. Quando si lavori con sostanze e prodotti allo stato secco si dovranno prendere speciali precauzioni per prevenire la produzione e la propagazione di polveri. Ciò riguarda in particolare la manipolazione di sostanze estremamente attive o sensibilizzanti.

5.12. Durante la produzione tutti i materiali, i recipienti per le sostanze allo stato sfuso, le apparecchiature di rilievo e all'occorrenza i locali impiegati andranno contrassegnati con etichette od altrimenti identificati indicando il prodotto o materiale in lavorazione, il dosaggio (se del caso) e il numero di lotto. A seconda dei casi l'indicazione in questione dovrà anche menzionare la fase di produzione.

5.13. Le etichette applicate ai recipienti, alle apparecchiature o ai locali dovranno essere chiare, univoche e conformi al formato approvato dall'azienda. Oltre alle scritte, sulle etichette è spesso utile impiegare anche i colori per indicare un determinato stato (ad es.. in quarantena, accettato, restituito, pulito, ...).

5.14. Si dovranno eseguire verifiche per garantire che le tubazioni e le altre parti di attrezzature utilizzate per trasportare alcuni prodotti da una zona all'altra siano collegate in modo corretto.

5.15. Nei limiti del possibile andrà evitata qualunque deviazione delle istruzioni o dalle procedure. Qualora una tale deviazione abbia luogo essa dovrà essere approvata per iscritto da una persona competente, se opportuno chiamando in causa il reparto addetto al controllo della qualità.

5.16. L'accesso ai locali adibiti alla produzione andrà consentito soltanto alle persone autorizzate.

5.17. Di norma si dovrà evitare di fabbricare prodotti non medicinali nelle aree destinate alla produzione di medicinali e con le macchine adibite a tale produzione.

Prevenzione della contaminazione crociata durante la produzione.

5.18. Si dovrà evitare che una materia prima od un prodotto vengano contaminati da un'altra materia prima o prodotto. Questo rischio di contaminazione crociata accidentale deriva dal rilascio non controllato di polveri, gas, vapori, aerosol od organismi provenienti da sostanze e prodotti del processo di lavorazione, da residui presenti nelle attrezzature e dagli indumenti degli operatori. L'entità del rischio varia a seconda dei tipi di contaminante e di prodotto in questione; tra i contaminanti più pericolosi vi sono sostanze dotate di elevato potere sensibilizzante, preparati biologici quali quelli contenenti organismi vivi, alcuni ormoni, sostanze citotossiche ed altre sostanze fortemente attive. I prodotti per i quali è probabile che la contaminazione produca le conseguenze più gravi sono quelli iniettabili e quelli iniettabili a forti dosi e/o per lungi periodi.

5.19. La contaminazione crociata andrà evitata ricorrendo a idonee misure di carattere tecnico od organizzativo quali ad esempio:

a) fabbricare i prodotti rischiosi in aree separate (misura obbligatoria nel caso di prodotti quali penicillina, vaccini vivi, preparati contenenti batteri vivi ed alcuni altri preparati biologici) oppure per produzione a campagne (separazione nel tempo) inframezzate da un'adeguata pulizia delle apparecchiature;

b) installare un adeguato sistema di compartimenti a tenuta d'aria e di estrazione dell'aria;

c) minimizzare il rischio di contaminazione provocato dal ricircolo o dal reimpiego di aria non trattata od insufficientemente trattata;

d) mantenere gli indumenti protettivi all'interno delle aree nelle quali vengono lavorati i prodotti che presentino particolari rischi di contaminazione crociata;

e) utilizzare procedure di pulizia e di decontaminazione di provata efficacia, visto che una pulizia insufficiente delle attrezzature costituisce una comune fonte di contaminazione crociata;

f) ricorrere a sistemi chiusi di produzione;

g) effettuare prove per individuare la presenza di residui ed apporre sulle attrezzature etichette che ne indichino lo stato di pulizia.

5.20. Le misure volte ad impedire la contaminazione crociata e la loro efficacia andranno verificate periodicamente conformemente a procedure ben stabilite.

Convalida.

5.21 Gli studi di convalida dovranno consolidare le norme di buona fabbricazione e svolgersi conformemente a procedure ben definite; i risultati e le conclusioni di tali studi andranno registrati.

5.22. Al momento di adottare una nuova formula di fabbricazione o un metodo di preparazione si dovrà dimostrarne l'idoneità a una lavorazione ripetitiva: si dovrà cioè dimostrare che il processo in questione, per il quale si impiegano i materiali e le attrezzature specificati, fornisce costantemente un prodotto della qualità richiesta.

5.23. Una convalida sarà necessaria per modifiche significative del processo di fabbricazione, inclusi eventuali cambiamenti dell'attrezzatura o dei materiali, che siano potenzialmente in grado d'influenzare la qualità del prodotto e/o la riproducibilità del processo.

5.24. Processi e procedure andranno sottoposti ad una riconvalida critica periodica per garantire che consentano sempre di conseguire i risultati desiderati.

Materie prime.

5.25. L'approvvigionamento delle materie prime costituisce un'operazione importante da affidarsi a persone che abbiano una conoscenza specifica ed approfondita dei fornitori.

5.26. Le materie prime andranno acquistate unicamente da fornitori approvati citati nella specifica del prodotto in questione e, se possibile, direttamente dal fabbricante. È pratica raccomandata discutere con i fornitori le specifiche redatte dal fabbricante per le materie prime. È parimenti utile discutere con il fabbricante e il fornitore dei materiali in questione tutti gli aspetti della produzione e del controllo dei materiali stessi, manipolazione, etichettatura e prescrizioni in materia di confezionamento comprese nonché i reclami e le procedure di rifiuto.

5.27. Per ogni consegna andranno verificati i recipienti per controllare l'integrità dell'imballaggio e dei sigilli e per verificare che la nota di consegna corrisponda alle etichette apposte dal fornitore.

5.28. Qualora una fornitura di materiale sia composta da lotti diversi, ogni lotto andrà considerato a se stante ai fini del campionamento, delle prove e dell'accettazione.

5.29. Nelle aree di immagazzinamento le materie prime dovranno essere etichettate in modo adeguato (cfr. capitolo 5, voce 13). Le etichette dovranno recare per lo meno le seguenti indicazioni:

denominazione del prodotto e all'occorrenza codice specifico dell'azienda;

numero assegnato al lotto all'atto del ricevimento;

se del caso la condizione del contenuto (ad es.: in quarantena, in esame, accettato, respinto);

ove opportuno una data di scadenza ovvero una data al di là della quale occorre ripetere gli esami.

Qualora si faccia uso di sistemi di immagazzinamento completamente computerizzati tutte le informazioni di cui sopra non andranno necessariamente riportate in forma leggibile sull'etichetta.

5.30. Andranno previste procedure o misure adeguate per garantire l'identificazione del contenuto di ogni recipiente di materie prime. I contenitori per materiali sfusi da cui siano stati prelevati campioni andranno contrassegnati (cfr. capitolo 6, punto 13).

5.31. Andranno impiegate soltanto materie prime approvate dal servizio controllo di qualità che non abbiano superato il periodo di scadenza.

5.32. Le materie prime andranno distribuite soltanto da persone designate conformemente ad una procedura scritta in modo da garantire che si tratti esattamente del materiale previsto e che questo sia immesso in recipienti puliti e correttamente etichettati dopo essere stato accuratamente pesato o misurato.

5.33. Ogni materiale distribuito andrà controllato indipendentemente anche in termini di peso o volume, e i controlli dovranno essere registrati.

5.34. I materiali destinati a un dato lotto andranno mantenuti riuniti ed etichettati in quanto tali in modo ben visibile.

Operazioni del processo di produzione· prodotti semilavorati e sfusi.

5.35. Prima di avviare qualunque operazione di produzione si dovrà provvedere a garantire che l'area di lavoro e le attrezzature risultino pulite e sgombre da materie prime, prodotti, residui di prodotti o documenti non necessari per l'operazione che si intende avviare.

5.36. I prodotti intermedi e sfusi andranno mantenuti in condizioni appropriate.

5.37. I processi d'importanza critica andranno convalidati (cfr. la voce «Convalida» del presente capitolo)

5.38. Si dovranno effettuare e registrare tutti i controlli di processo e quelli ambientali ritenuti necessari

5.39. Ogni deviazione significativa dalla resa prevista andrà registrata ed esaminata.

Materiali di confezionamento.

5.40. Alle operazioni di acquisto, gestione e controllo dei materiali di confezionamento, tanto stampati quanto destinati alla confezione primaria, verrà dedicata la stessa attenzione che alle materie prime.

5.41. Una cura particolare sarà riservata ai materiali stampati, che andranno immagazzinati in adeguate condizioni di sicurezza che escludano l'accesso di persone non autorizzate. Le etichette tagliate ed altri materiali stampati sciolti andranno immagazzinati e trasportati in recipienti chiusi e separati per evitare confusioni. I materiali di confezionamento andranno consegnati ai reparti di produzione soltanto da personale autorizzato e seguendo una procedura approvata e documentata.

5.42. Ogni fornitura o lotto di materiale di confezionamento dovrà ricevere un numero specifico di riferimento od un marchio d'identificazione, a prescindere dal fatto che si tratti di materiale stampato o per la confezione primaria.

5.43. Il materiale stampato o per la confezione primaria che risulti scaduto od obsoleto andrà distrutto e l'operazione andrà registrata.

Confezionamento.

5.44. Nel redigere un programma per il confezionamento occorrerà prestare particolare attenzione a minimizzare i rischi di contaminazione crociata, le confusioni o le sostituzioni. Prodotti diversi non dovranno essere confezionati nelle immediate vicinanze l'uno dell'altro a meno che non risultino fisicamente separati.

5.45. Prima di avviare le operazioni di confezionamento si dovrà provvedere a garantire che l'area di lavoro, le linee di confezionamento, le macchine stampanti e le altre attrezzature risultino pulite e sgombre da qualsiasi prodotto, materiale o documento precedentemente impiegato che non sia necessario per l'operazione da effettuare. La verifica della disponibilità della linea dovrà svolgersi in base ad un adeguato elenco dei punti da controllare.

5.46. Il nome ed il numero del lotto del prodotto in lavorazione dovranno figurare su ogni linea o centro di confezionamento.

5.47. Tutti i prodotti ed i materiali di confezionamento da impiegare andranno controllati all'atto della consegna al reparto confezione per verificarne la quantità, l'identità e la conformità alle istruzioni per il confezionamento.

5.48. I recipienti da riempire dovranno essere puliti prima del riempimento. Si dovrà prestare attenzione ad evitare e a rimuovere eventuali contaminanti quali frammenti di vetro e particelle metalliche.

5.49. Di norma le operazioni di riempimento e chiusura ermetica dovranno essere seguite quanto più rapidamente possibile dall'etichettatura. Qualora ciò non si verifichi si dovrà ricorrere a procedure adeguate per garantire che non possano aver luogo confusioni od errori d'etichettatura.

5.50. Occorrerà controllare e registrare che vengano effettuate correttamente eventuali operazioni di stampigliatura (relative ad es. a numeri di codice e a date di scadenza) da eseguirsi separatamente ovvero durante l'operazione di confezionamento. Si dovrà prestare attenzione alle scritte apposte a mano, che andranno ricontrollate ad intervalli regolari.

5.51. Si dovrà prestare particolare attenzione qualora si faccia ricorso ad etichette già tagliate ovvero si esegua una sovrastampa al di fuori della linea di lavorazione. I rotoli di etichetta sono di norma da preferire alle etichette già tagliate poiché aiutano ad evitare confusioni.

5.52. Si dovrà procedere a controlli per garantire che eventuali lettori elettronici di codici, contatori di etichette o dispositivi analoghi funzionino correttamente.

5.53. Le informazioni stampate o impresse a secco sui materiali di confezionamento dovranno essere ben spaziate e resistenti alla scoloritura od alla cancellazione.

5.54. Tra i controlli in linea durante il confezionamento dovranno rientrare almeno quelli riguardanti i seguenti punti:

a) aspetto generale delle confezioni;

b) completezza delle confezioni;

c) correttezza dei prodotti e dei materiali di confezionamento impiegati;

d) correttezza di eventuali scritte sovrastampate;

e) corretto funzionamento dei dispositivi di sorveglianza della linea di confezionamento.

I campioni prelevati dalla linea di confezionamento non dovranno venirvi reimmessi.

5.55. I prodotti che subiscano un evento insolito andranno reimmessi in lavorazione soltanto previa ispezione, indagine ed approvazione speciali da parte di personale autorizzato. Questa operazione andrà registrata in modo particolareggiato.

5.56. Ogni discrepanza significativa od insolita osservata nel corso della riconciliazione tra il quantitativo di prodotto sfuso e di materiali stampati di confezionamento ed il numero di unità prodotte andrà indagata e giustificata in modo soddisfacente prima di approvare il prodotto.

5.57. Al termine di un'operazione di confezionamento qualunque materiale di confezionamento non utilizzato e recante il numero di codice del lotto di produzione andrà distrutto, e tale operazione andrà registrata. Qualora materiali stampati privi di codice vengano rinviati al deposito si dovrà seguire una procedura ben documentata.

Prodotti finiti.

5.58. I prodotti finiti andranno tenuti in quarantena sino a quando non siano definitivamente approvati alle condizioni stabilite dal fabbricante.

5.59. La valutazione dei prodotti finiti e la documentazione necessaria prima di approvare un prodotto sono descritte nel capitolo 6 (Controllo di qualità).

5.60. Dopo l'approvazione i prodotti finiti andranno immagazzinati, come scorte utilizzabili, nelle condizioni stabilite dal fabbricante.

Materiali respinti, recuperati e restituiti.

5.61. I materiali ed i prodotti respinti dovranno venir chiaramente contrassegnati come tali e immagazzinati separatamente in zone ad accesso riservato. Essi dovranno venir rinviati ai fornitori o all'occorenza venir rilavorati o distrutti. Qualunque sia la destinazione prescelta essa dovrà essere approvata e registrata da personale autorizzato.

5.62. La rilavorazione dei prodotti respinti dovrà costituire un caso eccezionale. Essa è ammissibile soltanto qualora la qualità del prodotto finale non ne risulti influenzata, le specifiche siano soddisfatte e l'operazione abbia luogo conformemente a una procedura ben definita ed autorizzata previa valutazione dei rischi che comporta. Le operazioni di rilavorazione andranno registrate.

5.63. L'introduzione totale o parziale di precedenti lotti di produzione, aventi livello qualitativo conforme a quello prescritto, in un lotto dello stesso prodotto in una determinata fase della fabbricazione può aver luogo soltanto previa autorizzazione. Quest'operazione di recupero dovrà svolgersi conformemente ad una procedura ben definita e previa valutazione dei rischi che comporta, inclusi eventuali effetti sul periodo di scadenza. L'operazione di recupero andrà opportunamente registrata.

5.64. Il reparto controllo della qualità dovrà valutare se occorra svolgere controlli aggiuntivi su un dato prodotto finito che sia stato rilavorato o in cui sia stato incorporato un prodotto di recupero.

5.65. I prodotti restituti dal mercato e che siano usciti dal controllo del fabbricante andranno distrutti a meno che la loro qualità non risulti indubbiamente soddisfacente; se ne potrà prendere in considerazione la rivendita, la rietichettatura o il reimpiego come prodotto sfuso in un nuovo lotto di produzione soltanto dopo che essi siano stati valutati criticamente dal reparto controllo della qualità conformemente ad una procedura scritta. Nel compiere tale valutazione si dovrà tener conto della natura del prodotto, di eventuali condizioni speciali di immagazzinamento richieste, delle condizioni in cui si trova e della sua storia nonché del tempo trascorso da quando era stato distribuito. Nel caso insorga un qualunque dubbio circa la qualità del prodotto in questione esso andrà considerato non idoneo per la ridistribuzione od il reimpiego, anche se potrà essere possibile un ritrattamento chimico di base volto a recuperarne i principi attivi. Tutte le operazioni eseguite andranno adeguatamente registrate.

Capitolo 6

CONTROLLO DELLA QUALITÀ

Principio generale.

Il controllo di qualità riguarda le procedure di campionamento, di definizione delle specifiche e di esecuzione delle prove nonché quelle relative all'organizzazione, alla documentazione ed all'approvazione del prodotto volte a garantire che vengano eseguite le prove necessarie ed opportune ed inoltre che nessun materiale venga posto in lavorazione e nessun prodotto destinato alla distribuzione o alla vendita se la sua qualità non sia stata giudicata soddisfacente. Il controllo di qualità non si limita alle operazioni di laboratorio, ma deve entrare in tutte le decisioni che possono riguardare la qualità del prodotto. L'indipendenza del servizio controllo di qualità dal reparto produzione viene ritenuta di fondamentale importanza per il soddisfacente funzionamento del controllo di qualità stesso.

(Cfr. anche il capitolo 1).

Aspetti generali.

6.1. Ogni titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione dovrà disporre di un servizio controllo di qualità. Tale servizio dovrà essere indipendente da altri servizi e fare capo ad una persona dotata delle qualifiche e dell'esperienza appropriate la quale possa avere a disposizione uno o più laboratori di controllo. Il reparto dovrà disporre di risorse adeguate per garantire che tutte le disposizioni pertinenti al controllo della qualità siano applicate in modo efficace ed affidabile.

6.2. I compiti principali del responsabile del controllo di qualità sono riepilogati nel capitolo 2. Al servizio controllo di qualità nel suo assieme spetteranno anche altri compiti quali quello di definire, convalidare ed attuare tutte le procedure di controllo della qualità, custodire i campioni di riferimento di materiali e di prodotti, garantire la corretta etichettatura dei contenitori di materiali e di prodotti, garantire il controllo della stabilità dei prodotti, partecipare alle indagini provocate da lamentele circa la qualità del prodotto, ecc. Tutte queste operazioni andranno svolte conformemente a procedure scritte e, se necessario, verranno registrate.

6.3. Nella valutazione del prodotto finito, dovranno rientrare tutti i fattori significativi, tra cui le condizioni di produzione, i risultati delle prove eseguite in processo, una rassegna della documentazione di fabbricazione (confezionamento incluso), il rispetto delle specifiche relative al prodotto finito e l'esame della confezione finale finita.

6.4. Il personale addetto al controllo di qualità dovrà poter accedere alle aree di produzione per eseguire le opportune operazioni di campionamento e d'indagine.

Buone pratiche del laboratorio di controllo di qualità.

6.5. I locali e le attrezzature del laboratorio di controllo dovranno ottemperare alle prescrizioni, tanto a carattere generale che specifico, applicabili alle aree di controllo della qualità di cui al capitolo 3.

6.6. Personale, locali ed attrezzature dei laboratori dovranno risultare idonei ai compiti derivanti dalla natura e dalla portata delle operazioni di fabbricazione. Il ricorso a laboratori esterni, nel rispetto dei principi esposti nel capitolo 7 «Analisi affidate a terzi», può venire accettato per ragioni particolari, ma ciò va dichiarato nei documenti di registrazione del controllo della qualità.

Documentazione.

6.7. Per la documentazione del laboratorio si dovranno seguire i principi esposti nel capitolo 4. Una parte importante di tale documentazione tratta del controllo di qualità ed il servizio addetto a tale controllo dovrà poter disporre rapidamente dei seguenti documenti:

specifiche;

procedure di campionamento;

procedura e rendiconti di esecuzione delle prove (incluse schede delle analisi e/o quaderni di laboratorio);

rapporti e/o certificati delle analisi;

ove prescritto, dati del controllo ambientale;

all'occorrenza, rendiconti di convalida dei metodi di prova;

procedure e registri di taratura degli strumenti e manutenzione delle attrezzature.

6.8. Tutta la documentazione del controllo di qualità riguardante le registrazioni relative ad un dato lotto di produzione andrà conservata fino a un anno dopo la data di scadenza del lotto stesso e almeno fino a cinque anni dopo la certificazione di cui all'articolo 22, paragrafo 2, della direttiva 75/319/CEE.

6.9. Per alcuni tipi di dati (ad esempio risultati di prove analitiche, rese, controlli ambientali, ...) si raccomanda la loro registrazione in modo che sia possibile valutare le tendenze in atto.

6.10. Oltre alle informazioni raccolte nei verbali di un dato lotto dovranno essere archiviati e rapidamente disponibili anche altri dati originali quali i quaderni e/o le note di laboratorio.

Campionamento.

6.11. Le operazioni di campionamento dovranno svolgersi conformemente a procedure scritte debitamente approvate che descrivono:

il metodo di campionamento;

le attrezzature da impiegare;

la quantità di campione da prelevare;

le istruzioni per le suddivisioni del campione eventualmente prescritte;

il tipo e i requisiti dei contenitori da utilizzare per il campione;

le modalità d'identificazione dei contenitori da cui si sono prelevati i campioni;

eventuali precauzioni particolari da adottare, specie per quanto concerne il campionamento di sostanze sterili o nocive;

le condizioni di conservazione;

le istruzioni per la pulizia e la conservazione delle attrezzature di campionamento.

6.12. I campioni di riferimento dovranno risultare rappresentantivi del lotto di sostanze o di prodotti da cui sono stati prelevati. Potranno venire prelevati anche altri campioni per controllare le fasi più delicate di un processo (ad es. l'inizio o la fine).

6.13. I recipienti utilizzati per i campioni dovranno recare un'etichetta su cui si indicherà il contenuto, corredato del numero del lotto di produzione, la data del campionamento ed i recipienti da cui sono stati prelevati i campioni.

6.14. I campioni di riferimento prelevati da ogni lotto di prodotti finiti andranno conservati fino a un anno dopo la data di scadenza del prodotto stesso. I prodotti finiti andranno di norma conservati nella loro confezione definitiva e immagazzinati nelle condizioni raccomandate. I campioni di materie prime (tranne i solventi, i gas e l'acqua) andranno conservati per un periodo di almeno due anni (*) qualora la loro stabilità lo consenta. La quantità di campioni di riferimento delle sostanze e dei prodotti dovrà essere sufficiente a consentirne almeno un completo riesame.

Controlli.

6.15. I metodi analitici impiegati andranno convalidati. Tutte le operazioni di controllo descritte nell'autorizzazione all'immissione in commercio andranno effettuate conformemente ai metodi approvati.

6.16. I risultati ottenuti andranno registrati e controllati al fine di verificarne la attendibilità. Eventuali calcoli andranno esaminati criticamente.

6.17. Le prove effettuate andranno registrate; i relativi documenti dovranno comprendere per lo meno i seguenti dati:

a) denominazione del materiale o del prodotto e, all'occorrenza, dosaggio;

b) numero del lotto di produzione e, all'occorrenza, nome del fabbricante e/o fornitore;

c) riferimenti alle specifiche ed alle procedure applicabili per i controlli al caso in questione;

d) risultati dei controlli, inclusi osservazioni e calcoli, e riferimenti ad eventuali certificati d'analisi;

e) date dei controlli;

f) sigle delle persone che hanno effettuato i controlli,

g) all'occorrenza sigle delle persone che hanno verificato i risultati dei controlli ed i calcoli;

h) la precisa dichiarazione di approvazione o di rifiuto (od un'altra decisione sulla classificazione del prodotto) con la firma datata del responsabile designato.

6.18 Tutti i controlli effettuati durante la fabbricazione, compresi quelli cui ha provveduto nell'area di produzione il personale addetto, andranno eseguiti conformemente ai metodi approvati dal controllo di qualità; i risultati di tali controlli dovranno essere registrati

6.19. Particolare attenzione si dovrà prestare alla qualità dei reagenti, della vetreria volumetrica e delle soluzioni impiegate in laboratorio nonché degli standard di riferimento e dei terreni di coltura che andranno preparati conformemente a procedure scritte.

6.20. I reagenti di laboratorio destinati ad un impiego prolungato dovranno recare la data di preparazione e la firma della persona che li ha preparati. La data di scadenza dei reagenti instabili e dei terreni di coltura dovrà figurare sull'etichetta insieme alle condizioni di conservazione specifiche per tali prodotti. Per la soluzione volumetriche andranno inoltre indicati l'ultima data di standardizzazione ed il più recente fattore di correzione.

6.21. Sul recipiente dovrà all'occorrenza figurare la data di cui è stata ricevuta una qualunque sostanza impiegata per operazioni di controllo (ad es. reagenti e standard di riferimento). Si dovranno seguire le istruzioni per l'impiego e la conservazione; in alcuni casi all'atto del ricevimento o prima dell'impiego potrà risultare necessario effettuare sui reagenti un controllo di identificazione e/o altri controlli.

6.22. Gli animali impiegati per controllare componenti, sostanze o prodotti dovranno all'occorrenza venir messi in quarantena prima di essere impiegati. Essi andranno accuditi e controllati in modo di garantirne l'idoneità all'impiego previsto. Essi dovranno venir identificati e si dovrà provvedere a registrare in modo adeguato la cronistoria del loro impiego.

(*) Nella Repubblica federale di Germania, in Francia ed in Grecia i campioni delle materie prime andranno conservati per lo stesso periodo del corrispondente prodotto finito

Capitolo 7

FABBRICAZIONE ED ANALISI AFFIDATE A TERZI

Principio generale.

La fabbricazione e le analizi affidate a terzi dovranno essere definite, concordate e controllate in modo corretto per evitare malintesi che potrebbero tradursi in un prodotto o in una prestazione di qualità insoddisfacente. Tra il committente e il fornitore dovrà esistere un contratto scritto che definisca chiaramente i doveri di entrambe le parti. Il contratto deve stabilire chiaramente il modo in cui la persona qualificata che approva la commercializzazione del singolo lotto di prodotto adempie pienamente i compiti di cui è responsabile.

Nota: Questo capitolo verte sulle responsabilità dei fabbricanti nei confronti delle competenti autorità degli Stati membri per quanto riguarda la concessione di autorizzazioni all'immissione in commercio ed alla fabbricazione. Esso non intende influenzare in nessun modo le responsabilità che fornitori e committenti hanno nei confronti dei consumatori; quest'aspetto del problema è disciplinato da altre disposizioni della legislazione comunitaria e nazionale.

Aspetti generali.

7.1. La fabbricazione e/o le analisi affidate a terzi ed i relativi accordi di natura tecnica dovranno fare l'oggetto di un contratto scritto.

7.2. Tutti gli accordi riguardanti la fabbricazione e le analisi affidate a terzi, inclusa ogni modifica eventualmente proposta degli accordi tecnici o di altro genere, dovranno risultare conformi all'autorizzazione all'immissione in commercio relativa al prodotto in questione.

Il committente.

7.3. Al committente spetta la responsabilità di valutare se il fornitore abbia la competenza necessaria per riuscire a svolgere le attività richieste ed inoltre la responsabilità di garantire mediante il contratto che la GMP descritte nella presente guida vengano rispettate.

7.4. Il committente dovrà comunicare al fornitore tutti i dati necessari ad effettuare le operazioni oggetto del contratto in modo corretto e conformemente all'autorizzazione all'immissione in commercio ed a qualsiasi altra prescrizione legale. Il committente dovrà inoltre garantire che il fornitore sia pienamente consapevole di ogni problema associato al prodotto o alle attività che possa rappresentare un rischio per i locali, le attrezzature, il personale, altri materiali ed altri prodotti del fornitore stesso.

7.5. Il committente dovrà garantire che tutti i prodotti ed i materiali lavorati che gli vengono consegnati dal fornitore risultino conformi alle specifiche che li riguardano ovvero che tali prodotti siano stati approvati da una persona qualificata.

Il fornitore.

7.6. Il fornitore dovrà disporre di locali, attrezzature, cognizioni ed esperienze adeguate nonché di personale competente per svolgere in modo soddisfacente le attività commissionategli dal committente. Soltanto un fabbricante titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione potrà svolgere per conto di terzi un'attività di fabbricazione.

7.7 Il fornitore dovrà garantire che tutti i prodotti è materiali ad esso consegnati siano idonei allo scopo cui sono destinati.

7.8. Il fornitore non dovrà affidare a terzi alcuna delle attività commissionategli nell'ambito del contratto senza che il committente non abbia prima valutato ed approvato questi accordi. Eventuali accordi conclusi tra il fornitore ed un terzo dovranno garantire che le informazioni riguardanti la fabbricazione e l'analisi siano messe a disposizione di quest'ultimo, secondo le stesse modalità previste nel rapporto tra il committente originale e il fornitore.

7.9. Il fornitore dovrà astenersi da ogni attività che possa influenzare negativamente la qualità del prodotto fabbricato e/o analizzato per il committente.

Il contratto.

7.10. Il committente e il fornitore dovranno stipulare un contratto che specifichi le rispettive responsabilità in relazione alla fabbricazione ed al controllo del prodotto. Le parti tecniche del contratto dovranno essere redatte da persone competenti che dispongano di una conoscenza adaguata della tecnologia e delle analisi farmaceutiche nonché delle norme di buona fabbricazione. Tutte le disposizioni riguardanti la fabbricazione e le analisi dovranno risultare conformi all'autorizzazione all'immissione in commercio ed essere definite di comune accordo dalla parti contraenti.

7.11. Il contratto dovrà specificare in che modo la persona qualificata che approva un lotto di prodotto per la vendita garantisce che ogni lotto è stato fabbricato e controllato nel rispetto delle prescrizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

7.12. Il contratto dovrà precisare chiaramente chi ha la responsabilità di acquistare i materiali, sottoporli a prove ed approvarli, intraprendere la produzione ed i controlli di qualità (compresi quelli nel corso del processo di fabbricazione) come pure chi abbia la responsabilità del campionamento e delle analisi. Nel caso di analisi affidate a terzi, il contratto dovrà dichiarare se il fornitore debba o no prelevare campioni nei locali del fabbricante.

7.13. I rendiconti riguardanti la fabbricazione, le analisi e la distribuzione nonché i campioni di riferimento dovranno essere conservati presso il committente od essere a sua disposizione. Tutti i documenti che possono servire a valutare la qualità di un prodotto in caso di reclamo o di sospetta difettosità dovranno essere accessibili e specificati nelle procedure di difetto/ritiro del committente.

7.14 Il contratto dovrà consentire al committente di visitare gli impianti del fornitore.

7.15. Nel caso di analisi affidate a terzi questi ultimi dovranno essere consapevoli del fatto di poter subire un'ispezione delle competenti autorità.

Capitolo 8

RECLAMI E RITIRO DEL PRODOTTO

Principio generale.

Ogni reclamo o altro tipo di segnalazione relativo a prodotti potenzialmente difettosi andrà esaminato con cura conformemente a procedure scritte. Al fine di poter far fronte ad ogni eventualità e nel rispetto dell'art. 28 della direttiva 75/319/CEE andrà previsto un sistema che consenta all'occorrenza di ritirare dal mercato in modo rapido ed efficace prodotti di cui si sappia o si sospetti che sono difettosi.

Reclami.

8.1. Si dovrà designare un responsabile che si occupi dei reclami e decida quali misure vanno prese, assegnandogli sufficiente personale di supporto per coadiuvarlo. Qualora questa persona non sia anche la persona qualificata, quest'ultima andrà messa al corrente di ogni eventuale reclamo, indagine o ritiro.

8.2. Si dovranno prevedere procedure scritte che descrivano le misure da attuare, compresa la necessità di prendere in considerazione un ritiro, nel caso pervenga un reclamo per un possibile difetto di un prodotto.

8.3. Qualunque reclamo per un prodotto difettoso andrà registrato riportandone tutti i particolari ed esaminato in modo esauriente. Il responsabile del controllo di qualità dovrà di norma partecipare allo studio di questi problemi.

8.4. Qualora in un lotto di produzione si scopra o si sospetti un difetto si dovrà prendere in considerazione la possibilità di controllare altri lotti per determinare se anch'essi presentino un difetto analogo. In particolare si dovranno esaminare altri lotti di produzione che possano contenere rilavorazioni del lotto difettoso.

8.5. Tutte le decisioni e le misure prese in seguito ad un reclamo andranno registrate con riferimento ai rendiconti del corrispondente lotto di produzione.

8.6. I documenti dei reclami andranno passati regolarmente in rassegna per valutare eventuali indizi di problemi specifici o ricorrenti degni di attenzione ed eventualmente tali da rendere necessario il ritiro di prodotti commercializzati.

8.7. Nel caso che un fabbricante consideri la possibilità d'intervenire a seguito di una fabbricazione eventualmente difettosa, del deterioramento di un prodotto o di un qualunque altro grave problema di qualità relativo ad un dato prodotto, occorrerà informare le autorità competenti.

Ritiro del prodotto.

8.8. Si dovrà designare una persona cui spetti la responsabilità di eseguire e coordinare i ritiri del prodotto, affiancata da personale sufficiente per trattare con l'appropriato grado d'urgenza tutti gli aspetti del ritiro stesso. Il responsabile in questione dovrà di norma, risultare indipendente dall'organizzazione di vendita e commercializzazione. Qualora questo incarico non venga assegnato alla persona qualificata, quest'ultima dovrà esser messa al corrente di ogni eventuale operazione di ritiro.

8.9. Per organizzare il ritiro di un prodotto andranno previste procedure scritte ben definite, controllate regolarmente e aggiornate a seconda delle necessità.

8.10. Le operazioni di ritiro di un prodotto dovranno potersi avviare con prontezza ed in qualunque momento.

8.11. Tutte le autorità competenti di tutti i paesi nei quali determinati prodotti possono essere stati distribuiti andranno prontamente informate qualora s'intenda ritirare i prodotti in questione in quanto difettosi o sospetti di esserlo.

8.12. I documenti della distribuzione dovranno essere rapidamente accessibili ai responsabili del ritiro di un prodotto e contenere informazioni sufficienti sui grossisti e sui clienti riforniti direttamente (complete di indirizzo, numero di telefono nelle ore lavorative ed in quelle non lavorative, lotti e quantitativi forniti), anche quando si tratti di prodotti esportati e di campioni medici.

8.13 I prodotti ritirati andranno identificati e immagazzinati separatamente in un'area sicura in attesa di deciderne la destinazione.

8.14. Il procedere delle operazioni di ritiro di un prodotto andrà registrato; si dovrà parimenti stilare un rapporto finale che comprenda anche la riconciliazione tra i quantitativi di prodotto forniti e quelli recuperati.

8.15. Si dovrà provvedere a saltuarie valutazioni dell'efficacia delle disposizioni prese in materia di ritiro di un prodotto.

Capitolo 9

AUTOISPEZIONE

Principio generale

Andranno eseguite delle autoispezioni per verificare l'applicazione ed il rispetto dei principi delle norme di buona fabbricazione oltre che per proporre le necessarie misure correttive.

9.1. Gli aspetti attinenti al personale, i locali, le attrezzature, la documentazione, la produzione, il controllo di qualità, la distribuzione dei medicinali, le disposizioni per gestire i reclami ed il ritiro dei prodotti come pure le autoispezioni andranno esaminati ad intervalli regolari in base ad un programma prestabilito allo scopo di verificarne la conformità ai principi della assicurazione della qualità.

9.2. Le autoispezioni andranno compiute in modo indipendente e particolareggiato da personale competente dell'azienda appositamente designato. Potranno risultare parimenti utili verifiche ispettive indipendenti compiute da esperti esterni.

9.3. Dovrà essere redatto un verbale di tutte le autoispezioni. Nei verbali dovranno figurare tutte le osservazioni fatte nel corso dell'ispezione e all'occorrenza le proposte di misure correttive. Andranno parimenti registrate le dichiarazioni in merito agli interventi successivamente effettuati.

LINEE GUIDA SUPPLEMENTARI

1. FABBRICAZIONE DI MEDICINALI STERILI

Principio generale.

Per la fabbricazione di preparati sterili occorrono accorgimenti speciali che minimizzino i rischi di contaminazione microbica e particellare e di contaminazione da pirogeni, molto dipende dall'abilità, dall'addestramento e dagli atteggiamenti del personale interessato. La garanzia della qualità riveste particolare importanza e nelle fabbricazioni di questo tipo si devono seguire rigorosamente metodi di preparazione e procedure accuratamente definiti e convalidati.

Aspetti generali.

1. La produzione di preparati sterili dovrà svolgersi in aree controllate in cui personale e merci accederanno attraverso compartimenti a tenuta d'aria. Tali aree andranno mantenute ad un livello adeguato di pulizia e saranno alimentate con aria integralmente filtrata con filtri di efficienza adeguata.

2. Le varie operazioni di preparazione dei componenti, preparazione del prodotto, riempimento e sterilizzazione dovranno essere effettuate in ambienti separati all'interno dell'area controllata.

3. Le aree controllate per la produzione dei preparati sterili vengono classificate in quattro classi (A, B, C e D) definite in funzione delle caratteristiche prescritte per l'aria quali figurano nella tabella sottostante.

Sistema di classificazione dell'aria per la fabbricazione di prodotti sterili

Classe	Numero massimo consentito di particelle per m3 di diametro pari o superiore a		Numero massimo consentito di microorganismi vivi per m3
	0,5 µm	5 µm	
A Stadio di lavorazione con circolazione d'aria a flusso laminare	3.500	nessuna	inferiore a 1 (*)
B	3.500	nessuna	5 (*)
C	350.000	2.000	100
D	3.500.000	20.000	500

Nota: I sistemi con circolazione d'aria a flusso laminare dovranno presentare una velocità omogenea dell'aria di 0,30 m/sec per flusso verticale e di 0,45 m/sec per flusso orizzontale.

Per raggiungere le classi B, C e D il numero di ricambi dell'aria dovrà di norma risultare superiore a 20 all'ora in un locale con un buon modello di flusso dell'aria e dotato di adeguati filtri HEPA.

I valori ridotti indicati con un asterisco risultano affidabili soltanto quando si prelevi un numero elevato di campioni d'aria

Le indicazioni fornite per il numero massimo consentito di particelle corrispondono approssimativamente allo US Federal Standard 209 C articolato nel modo seguente: classe 100 (classi A e B), classe 10 000 (classe C) e classe 100 000 (classe D)

Poiché durante le operazioni di riempimento è il prodotto stesso che può dare origine alla dispersione di particelle o di goccioline, si ammette che non sempre, nel punto di riempimento, è possibile rispettare gli standard particellari fissati.

4. Ogni operazione di fabbricazione richiede un livello adeguato di pulizia dell'aria per minimizzare il rischio che particelle e microbi contaminino il prodotto od i materiali che si stanno manipolando. Ai punti 5 e 6 sono indicate le classi minime di pulizia prescritte per l'aria a seconda delle operazioni di fabbricazione Ogniqualvolta un prodotto venga esposto all'aria ambiente le condizioni particellari e microbiche indicate nella tabella dovranno essere mantenute nelle immediate vicinanze del prodotto stesso. Qualora la lavorazione abbia luogo in assenza di operatori le condizioni sopra descritte dovranno sussistere in tutto l'ambiente di lavoro e venire ristabilite dopo le brevi interruzioni riservate alla pulizia.

L'impiego di tecniche a ciclo chiuso e di sistemi automatizzati per ridurre al minimo l'intervento degli operatori nelle aree di produzione può recare vantaggi significativi nell'assicurare la sterilità dei prodotti in lavorazione. Quando si ricorre a tali tecniche le raccomandazioni contenute nelle presenti linee guida supplementari, ed in particolare quelle riguardanti la qualità dell'aria ed il controllo, conservano la loro validità a condizione di interpretare opportunamente i termini «stazione di lavoro» e «ambiente».

Nota: Queste indicazioni non sostituiscono i corrispondenti capitoli della quida, ma si limitano a porre in risalto aspetti specifici della fabbricazione di preparati sterili.

In questa sede le operazioni di fabbricazione sono suddivise in due categorie: della prima fanno parte quelle in cui il preparato viene sterilizzato nella fase terminale, quando è ermeticamente chiuso nel suo recipiente finale, mentre alla seconda appartengono quelle operazioni in cui tutte le fasi o alcune di esse devono svolgersi in asepsi.

PRODOTTI STERILIZZATI AL TERMINE DELLA LAVORAZIONE.

5. La preparazione delle soluzioni dovrà aver luogo in un ambiente di classe C che presenti bassi valori microbici e particellari e si presti quindi ad operazioni di filtrazione e sterilizzazione. Si potrà accettare che tale attività si svolga in un ambiente di classe D purché si prendano accorgimenti aggiuntivi per minimizzare la contaminazione, quale ad esempio l'impiego di recipienti chiusi.

Per il riempimento di preparazioni per uso parenterale in contenitori di grande capacità, le operazioni dovranno essere effettuate in una stazione di lavoro sottoposta a flusso laminare in ambiente di classe C. Le stesse condizioni sono raccomandate nel caso di preparazioni per uso parenterale in contenitori di piccolo volume. La preparazione ed il riempimento di unguenti, creme, sospensioni ed emulsioni dovranno di norma essere effettuati in ambiente di classe C prima della sterilizzazione finale.

PREPARAZIONI IN ASEPSI.

6. La manipolazione delle materie prime dovrà avvenire in ambiente di classe C se queste verranno poi sterilizzate per filtrazione in una fase successiva, ed altrimenti in una zona di classe A con ambiente circostante di classe B.

La preparazione di soluzioni da sterilizzare per filtrazione durante la produzione dovrà essere effettuata in ambiente di classe C; qualora non si abbia la filtrazione tale lavorazione dovrà compiersi in una zona di classe A con ambiente circostante di classe B.

Le operazioni di manipolazione e di riempimento dei prodotti preparati in asepsi, comprese le preparazioni per uso parenterale in contenitori di piccolo e grande volume, dovranno aver luogo in una zona di classe A con ambiente circostante di classe B.

Le operazioni di preparazione e riempimento di unguenti, creme, sospensioni ed emulsioni dovranno aver luogo in una zona di classe A con ambiente circostante di classe B qualora la preparazione abbia luogo in contenitori aperti e senza filtrazione.

Personale.

7. Nelle aree controllate dovrà essere presente soltanto il minimo numero necessario di persone; ciò risulta di particolare importanza durante i processi di fabbricazione in asepsi. Ispezioni e controlli andranno effettuati, nella misura del possibile, dall'esterno di tali aree.

8. Tutto il personale (incluso quello addetto alla pulizia ed alla manutenzione) che lavori in tali aree dovrà ricevere un regolare addestramento sulla corretta fabbricazione dei prodotti sterili, comprendente cenni d'igiene, ed elementi fondamentali di microbiologia. Qualora occorra fare accedere a tali aree personale esterno che non abbia ricevuto tale addestramento (ad es. per interventi di muratura o di manutenzione) si dovrà dedicare particolare cura alla loro supervisione.

9. Le persone che si siano occupate della lavorazione di sostanze provenienti da tessuti animali o di colture di microorganismi diversi da quelli impiegati nel processo di fabbricazione in questione non dovranno entrare nelle aree destinate ai prodotti sterili senza aver prima eseguito procedure di decontaminazione rigorose e chiaramente definite.

10. Di fondamentale importanza è un elevato livello d'igiene e di pulizia personale. Al personale addetto alla fabbricazione di preparati sterili andrà prescritto di riferire qualsiasi condizione che possa provocare la disseminazione di quantità o di tipi anormali di contaminanti; si raccomandano periodici controlli sanitari per verificare il rispetto di tali condizioni. Le misure da prendere nei confronti del personale che abbia introdotto nella lavorazione indebiti rischi microbiologici andranno decise da una persona competente appositamente designata.

11. Gli indumenti indossati all'esterno non dovranno essere portati nelle aree controllate, ed il personale che entri negli spogliatoi dovrà già indossare gli indumenti protettivi standard dello stabilimento. Dovranno essere seguite delle procedure scritte per il cambio di indumenti e per l'igiene personale.

12. Gli indumenti dovranno risultare adeguati al processo di fabbricazione ed al posto di lavoro, anche in termini di qualità, ed andranno indossati in modo da proteggere il prodotto dalla contaminazione.

13. Nelle aree controllate non si dovranno indossare orologi da polso e gioielli, né si dovranno impiegare cosmetici che possano disseminare particelle.

14. Gli indumenti dovranno essere appropriati alla classe prevista per l'aria nell'area in cui il personale lavora. La descrizione degli indumenti prescritti per ogni grado è la seguente:

Classe D: I capelli ed all'occorenza la barba devono essere coperti. Vanno indossati indumenti protettivi che coprano tutto il corpo e scarpe o soprascarpe appropriate. Si dovranno prendere le misure più opportune per evitare qualsiasi contaminazione da elementi provenienti dall'esterno dell'area controllata.

Classe C: I capelli ed all'occorenza la barba vanno coperti. Si deve indossare un indumento di uno o due pezzi completo di pantaloni, stretto ai polsi ed a collo alto, nonché scarpe o soprascarpe appropriate. Questi indumenti non dovranno disseminare fibre o particelle.

Classe B: Un copricapo deve coprire completamente i capelli ed all'occorenza la barba; i lembi di tale copricapo devono infilarsi nel collo dell'indumento protettivo; si devono indossare una mascherina per impedire la disseminazione di goccioline e guanti di gomma o di plastica sterilizzata, non cosparsa di polvere, nonché calzature sterilizzate o disinfettate; l'orlo dei calzoni deve infilarsi nelle calzature suddette ed i polsini delle maniche nei guanti. Gli indumenti protettivi non devono disseminare fibre o particelle né trattenere le particelle provenienti dal corpo.

15. Alle persone che lavorano in un locale in classe B andranno forniti indumenti protettivi puliti e sterilizzati ad ogni turno di lavoro o comunque almeno una volta al giorno qualora i risultati dei controlli lo giustifichino. Nel corso delle operazioni i guanti andranno regolarmente disinfettati, e maschere e guanti dovranno venire cambiati almeno ad ogni turno di lavoro. In alcune circostanze potrà risultare necessario l'impiego di indumenti a perdere.

16. Gli indumenti da impiegare nelle aree pulite andranno lavati o puliti in modo da evitare che vi si accumulino particelle contaminanti che possano venire disperse successivamente. È consigliabile disporre d'infrastrutture separate per il lavaggio di tali indumenti. Il danneggiamento delle fibre provocato da metodi non idonei di pulizia o sterilizzazione può aumentare i rischi di dispersione di particelle. Per le operazioni di lavaggio o sterilizzazione si dovranno seguire procedure scritte.

Locali.

17. Nelle aree controllate tutte le superfici esposte dovranno risultare lisce, impermeabili e senza fessure allo scopo di minimizzare la dispersione o l'accumulo di particelle o microrganismi oltre che di consentire applicazioni ripetute di prodotti per la pulizia ed all'occorrenza di disinfettanti.

18. Per ridurre l'accumulo di polvere e facilitare la pulizia non dovranno esserci recessi inaccessibili alla pulizia; inoltre mensole, scaffali, armadi ed attrezzature che sporgono dal muro andranno ridotti al minimo. Le porte dovranno essere progettate con cura per evitare i suddetti recessi; le porte scorrevoli sono per questo motivo da sconsigliarsi.

19. I controsoffitti andranno sigillati per impedire la contaminazione dallo spazio sovrastante.

20. Tubazioni e condotte andranno installate in modo da evitare angoli di ristagno che risultino poi difficili da pulire.

21. Ogniqualvolta ciò sia possibile andranno evitati lavabi e scarichi, che sono comunque da escludere nelle aree in cui si svolgano operazioni in asepsi. Laddove vengano installati, tali dispositivi dovranno essere progettati, ubicati e sottoposti a manutenzione così da minimizzare i rischi di contaminazione microbica; essi dovranno essere muniti di trappole efficaci e facili da pulire nonché di dispositivi a sifone per prevenire il riflusso degli scarichi. Le canalette a pavimento dovranno essere aperte, poco profonde, facili da pulire e collegate agli scarichi fuori dall'area in modo tale da impedire l'accesso di contaminanti microbici.

22. Gli spogliatoi saranno progettati come compartimenti a tenuta d'aria e usati per separare le diverse fasi del cambio dei vestiti in modo da ridurre al minimo la contaminazione microbica e particellare degli indumenti protettivi. Andranno previsti metodi efficaci per garantire un costante ricambio d'aria filtrata; in alcuni casi potrà essere auspicabile far ricorso a spogliatoi separati per entrare nelle aree pulite e per uscirne. I lavandini per le mani dovranno essere installati unicamente negli spogliatoi.

23. Le porte dei compartimenti a tenuta d'aria non andranno aperte simultaneamente; per impedire l'apertura di più di una porta si dovrà far uso di un apposito sistema di collegamento ovvero di un sistema d'avviso visivo e/o sonoro.

Attrezzature.

24. In tutte le condizioni operative la circolazione di aria filtrata dovrà mantenere una differenza di pressione positiva rispetto alle aree adiacenti e tale da assicurare un ricambio adeguato. Particolare attenzione andrà inoltre dedicata alla tutela della zona in cui il rischio è maggiore, vale a dire dell'ambiente immediatamente circostante al quale sono esposti un prodotto e le componenti pulite che vengono in contatto con esso. Potrà rivelarsi necessario apportate modifiche alle diverse raccomandazioni riguardanti la circolazione dell'aria e le differenze di pressione qualora occorra contenere determinate sostanze quali ad esempio sostanze o prodotti patogeni, altamente tossici, radioattivi oppure contenenti organismi virali o batterici vivi. Per alcune operazioni potrà rendersi necessario prevedere infrastrutture di decontaminazione e di trattamento dell'aria proveniente da un'area pulita

25. Si dovrà dimostrare che i modelli di circolazione dell'aria non presentano rischi di contaminazione, curando ad esempio che l'aria circoli in modo da non diffondere particelle provenienti da una persona, da un'operazione o da una macchina in una zona di maggior rischio per il prodotto

26. Il sistema di aerazione dovrà essere dotato di un sistema di allarme che ne indichi i guasti. Tra le zone che presentano gradienti significativi di pressione si dovrà installare un dispositivo che indichi la differenza di pressione; tali differenze andranno registrate regolarmente.

27. Nessun nastro trasportatore dovrà passare attraverso una parete che separi un'area controllata in classe B ed un'area di produzione condizionata in una classe inferiore a meno che il nastro trasportatore stesso non venga sterilizzato in continuo (ad es. in un tunnel di sterilizzazione).

28. Nei limiti del possibile gli accessori ed i servizi delle attrezzature andranno progettati ed installati in modo da consentire di svolgere le operazioni di manutenzione e riparazione al di fuori dell'area controllata. Qualora sia richiesta la sterilizzazione essa dovrà aver luogo ogniqualvolta ciò sia possibile dopo che l'attrezzatura è stata completamente rimontata

29. Quando si effettui la manutenzione delle attrezzature all'interno dell'area controllata e nel corso dei lavori non siano stati mantenuti i livelli prescritti di pulizia e/o di asepsi, l'area in questione andrà pulita e, se opportuno, disinfettata prima di riprendere il processo di lavorazione.

30. Tutte le apparecchiature compresi gli sterilizzatori, i sistemi di filtrazione dell'aria, i sistemi di trattamento dell'acqua (distillatori inclusi) andranno sottoposte ad operazioni programmate di manutenzione e convalida; il loro impiego dopo le attività di manutenzione dovrà essere approvato dal servizio controllo di qualità.

31. Gli impianti per il trattamento dell'acqua andranno progettati, costruiti e sottoposti a manutenzione in modo da garantire un'affidabile produzione di acqua di qualità appropriata. Tali sistemi non dovranno funzionare al di sopra della loro capacità nominale. L'acqua dovrà esser prodotta, conservata e distribuita in modo da prevenire la crescita microbica, ad esempio facendola circolare costantemente ad una temperatura superiore ai 70 °C.

Misure igieniche

32. L'igiene delle aree controllate riveste un'importanza particolare. Tali aree andranno pulite frequentemente e a fondo conformemente ad un programma scritto approvato dal servizio controllo di qualità Qualora si faccia uso di disinfettanti se ne dovrà impiegare più di un tipo. Si dovrà procedere a controlli regolari per rilevare l'eventuale sviluppo di ceppi resistenti.

33. Disinfettanti e detergenti andranno controllati per rilevarne eventuali contaminazioni microbiche; i prodotti diluiti andranno tenuti in recipienti puliti precedentemente e non andranno immagazzinati per lunghi periodi a meno che non siano stati sterilizzati. I recipienti parzialmente vuoti non andranno riempiti.

34. La fumigazione delle aree controllate può risultare utile per ridurre la contaminazione microbiqlogica in punti inaccessibili.

35. Durante le operazioni, le aree controllate subiranno un monitoraggio ad intervalli programmati mediante il conteggio degli organismi microbici, nelle aree per le operazioni in asepsi tale monitoraggio dovrà essere frequente e dei loro risultati si dovrà tener conto al momento dell'approvazione del lotto. Può essere talvolta opportuno effettuare monitoraggi aggiuntivi dopo le operazioni di fabbricazione, ad esempio dopo la convalida dei sistemi, la pulizia, la fumigazione.

Processo di lavorazione.

36. Durante tutti gli stadi della lavorazione, compresi quelli che precedono la sterilizzazione, si dovranno prendere precauzioni volte a minimizzare la contaminazione.

37. Nelle zone adibite alla lavorazione di altri medicinali non si dovranno produrre o confezionare preparati di origine microbiologica: una volta inattivati, tuttavia, si potrà effettuare il riempimento dei vaccini preparati con microrganismi morti o con estratti batterici negli stessi locali in cui vengono lavorati altri medicinali sterili.

38 I processi di fabbricazione in asepsi o loro significative modifiche andranno convalidati utilizzando un terreno di coltura sterile per simulare il processo da realizzare. Questa validazione andra ripetuta a determinati intervalli.

39. Si dovrà fare in modo che le convalide non espongano a rischi i processi di fabbricazione.

40. Le fonti d'acqua, l'impianto di trattamento dell'acqua e l'acqua trattata, andranno controllate regolarmente per individuare l'eventuale contaminazione chimica o biologica ed all'occorrenza la presenza di endotossine. I risultati di queste operazioni di controllo e le eventuali azioni correttive effettuate andranno registrati.

41. Si dovranno ridurre al minimo le attività che si svolgono nelle aree controllate specialmente quando sono in corso operazioni in asepsi, il personale dovrà muoversi in modo controllato e metodico per evitare un'eccessiva dispersione di particelle e di organismi provocata da un'attività troppo intensa Vista la natura degli indumenti indossati dal personale, la temperatura ed il grado di umidità dell'ambiente non dovranno raggiungere livelli tali da comportare disagi

42. La contaminazione microbiologica delle materie prime dovrà essere ridotta al minimo; il grado di contaminazione andrà controllato prima della sterilizzazione. Le specifiche dovranno comprendere prescrizioni in materia di qualità microbiologica qualora i controlli ne abbiano evidenziata la necessità

43. La presenza di recipienti e materiali in grado di produrre fibre andrà ridotta al minimo nelle aree controllate e completamente evitate quando siano in corso attività in asepsi

44. Dopo il processo finale di pulitura i componenti, i recipienti e le apparecchiature dovranno venire maneggiati in modo da evitare che vengano nuovamente contaminati

45. Gli intervalli che intercorrono tra il lavaggio, l'asciugatura e la sterilizzazione di componenti, recipienti ed apparecchiature e quello tra la loro sterilizzazione e l'impiego dovranno risultare quanto più brevi possibile e subordinati ad un limite di tempo adeguato alle condizioni di immagazzinamento.

46. Il tempo che intercorre tra l'inizio della preparazione di una soluzione e la sua sterilizzazione o filtrazione attraverso un filtro in grado di trattenere i batteri dovrà risultare quanto più breve possibile. Per ogni prodotto si dovrà definire un tempo massimo che tenga conto della composizione del prodotto stesso e del metodo di immagazzinamento previsto.

47. La contaminazione microbiologica dei prodotti prima della sterilizzazione dovrà essere minima. Si dovrà definire un valore limite della contaminazione al momento immediatamente precedente alla sterilizzazione che sia funzione dell'efficienza del metodo impiegato e del rischio della presenza di pirogeni. Tutte le soluzioni, ed in particolare i liquidi per infusione in contenitori di grande volume, andranno fatti passare attraverso un filtro in grado di trattenere i microorganismi, se possibile immediatamente prima del riempimento.

48. Compomenti, recipienti, apparecchiature e qualunque altro oggetto la cui presenza sia richiesta in un'area controllata, in cui si stanno svolgendo attività in asepsi, andranno sterilizzati e introdotti nell'area attraverso sterilizzatori aperti alle due estremità e murati nella parete, oppure seguendo una procedura che consegua lo stesso obiettivo di evitare la contaminazione ambientale.

49. L'efficacia di qualunque nuova procedura dovrà essere convalidata e tale convalida andrà ripetuta successivamente ad intervalli regolari oppure ogni qualvolta intervengano modifiche significative nel processo nelle apparecchiature impiegate.

Sterilizzazione.

50. Tutti i processi di sterilizzazione andranno convalidati. Si dovrà prestare particolare attenzione quando il metodo di sterilizzazione adottato non sia descritto nell'edizione più recente della farmacopea europea o quando esso venga impiegato per un preparazione che non sia una semplice soluzione acquosa od oleosa. Ove possibile e fattibile il metodo d'elezione è rappresentato dalla sterilizzazione con il calore. In ogni caso il processo di sterilizzazione deve risultare conforme alle autorizzazioni alla immissione in commercio ed alla fabbricazione.

51. Prima di adottare un qualsiasi processo di sterilizzazione se ne dovrà dimostrare la compatibilità con il prodotto e l'efficacia per quanto riguarda la possibilità di ottenere, in ogni punto di una qualsiasi carica da lavorare, le condizioni di sterilizzazione desiderate. Questa attività andrà ripetuta ad intervalli programmati e comunque almeno una volta all'anno nonché ogniqualvolta siano state apportate modifiche significative all'attrezzatura. I risultati andranno registrati.

52. Affinché la sterilizzazione risulti efficace, il trattamento prescritto dovrà interessare tutto il materiale in lavorazione ed il processo andrà progettato in modo da garantire il conseguimento di questo risultato.

53. Gli indicatori biologici andranno considerati soltanto come un metodo aggiuntivo di controllo della sterilizzazione. Qualora se ne faccia uso si dovranno prendere precauzioni rigorose per evitare che questi trasferiscano al prodotto contaminanti microbici.

54. Si dovrà disporre di un chiaro sistema di differenziazione dei prodotti che non siano stati sterilizzati da quelli che lo siano stati. I cesti, i vassoi e gli altri supporti per il trasporto di prodotti o di componenti dovranno recare un'etichetta che indichi chiaramente il nome della sostanza, il relativo numero di lotto e se esso sia stato sterilizzato o meno. Si potrà all'occorrenza ricorrere ad indicatori chimici o biologici per indicare se un lotto (o una parte di un lotto) siano stati sottoposti ad un processo di sterilizzazione o meno; tali indicatori tuttavia non forniscono un'indicazione affidabile del fatto che il lotto sia effettivamente sterile.

STERILIZZAZIONE CON IL CALORE.

55. Ogni ciclo di sterilizzazione termica andrà registrato su un diagramma tempo/temperatura in scala adeguata, oppure ricorrendo ad altre apparecchiature appropriate aventi la necessaria accuratezza e precisione. La temperatura andrà registrata mediante una sonda posta nella parte più fredda della carica o della camera (un punto che sarà stato determinato al momento della convalida) e preferibilmente verrà confrontata con quella rilevata da una seconda sonda distinta, collocata nello stesso posto. Il diagramma od una fotocopia di esso dovrà fare parte integrante dei documenti del lotto di produzione. Si potrà anche far ricorso ad indicatori chimici o biologici, che tuttavia non dovranno sostituire i controlli fisici.

56. Bisognerà lasciar trascorrere un tempo sufficiente affinché l'intera carica raggiunga la temperatura richiesta prima di cominciare a misurare il tempo di sterilizzazione. Tale tempo andrà determinato per ogni tipo di carica in lavorazione.

57. Dopo la fase ad alta temperatura di un ciclo di sterilizzazione termica si dovranno adottare delle misure per evitare che una carica sterilizzata venga contaminata durante il raffreddamento. I fluidi o gas refrigeranti che vengano a contatto con il prodotto dovranno essere sterilizzati, a meno che non si dimostri che qualsiasi contenitore non ermeticamente chiuso verrà escluso dall'impiego.

A vapore.

58. Il monitoraggio del processo dovrà essere effettuato mediante la temperatura e la pressione. Il dispositivo per registrare la temperatura dovrà di norma essere indipendente dal controllore e si dovrà avere un indicatore indipendente delle temperatura le cui letture vengano confrontate in routine, durante il periodo di sterilizzazione, con quelle del dispositivo di registrazione del diagramma. Per gli sterilizzatori che dispongono di uno scarico all'estremità inferiore della camera potrà essere parimenti necessario registrare la temperatura in questo punto durante l'intero periodo di sterilizzazione. Qualora il ciclo preveda una fase sottovuoto si dovranno eseguire regolari prove per verificare la tenuta del vuoto nella camera.

59. I prodotti da sterilizzare in contenitori non sigillati andranno coperti con un materiale che consenta l'estrazione dell'aria e la penetrazione del vapore, ma che impedisca una nuova contaminazione dopo la sterilizzazione. Tutte le parti del carico dovranno essere in contatto con l'acqua o con il vapore saturo alla temperatura e per il tempo prescritti.

60. Si dovrà provvedere a garantire che il vapore impiegato per la sterilizzazione sia di qualità idonea e non contenga additivi in tenori che potrebbero provocare la contaminazione del prodotto o delle apparecchiature.

Con calore secco.

61. Il processo impiegato dovrà prevedere un ambiente a circolazione d'aria in cui sia mantenuta una sovrappressione per evitare l'afflusso di aria non sterile. Qualora venga immessa dell'aria, questa dovrà passare attraverso un filtro che trattenga i microorganismi; se il processo prevede anche la rimozione dei pirogeni, nella procedura di convalida potranno essere inserite anche prove di controllo con l'impiego di endotossine.

STERILIZZAZIONE CON RADIAZIONI IONIZZANTI.

62. La sterilizzazione con radiazioni è utilizzata principalmente per sterilizzare prodotti e materiali sensibili al calore. Molti medicinali ed alcuni materiali di confezionamento sono sensibili alle radiazioni; tale metodo può essere quindi applicato soltanto quando sia sperimentalmente confermata l'assensa di effetti nocivi sul prodotto. L'irradiazione nel campo dell'ultravioletto non costituisce di norma un metodo accettabile di sterilizzazione.

63. Nel corso della procedura di sterilizzazione, si dovrà misurare la dose di radiazioni. A questo scopo si dovranno impiegare indicatori dosimetrici indipendenti dal ciclo di irradiamento e tali da fornire una misurazione quantitativa della dose ricevuta dal prodotto stesso. I dosimetri dovranno essere inseriti nella carica in numero sufficiente ed abbastanza ravvicinati in modo da garantire che nella camera di sterilizzazione vi sia sempre un dosimetro. Qualora si faccia ricorso a dosimetri di plastica, questi andranno impiegati entro la scadenza della loro taratura. I valori di assorbanza dei dosimetri andranno letti entro un breve periodo di tempo, dopo la loro esposizione alle radiazioni.

Gli indicatori biologici potranno venire utilizzati soltanto a titolo di controllo aggiuntivo. Per differenziare le condizioni sottoposte all'irraggiamento da quelle che non l'hanno subito, si potrà anche fare

uso di dischi colorati sensibili alle radiazioni; tali dischi tuttavia non costituiscono una valida indicazione di riuscita sterilizzazione. I dati raccolti dovranno essere registrati nei documenti del lotto di produzione.

64. Le procedure di convalida dovranno garantire che vengano presi in considerazione gli effetti delle variazioni di compattazione delle confezioni.

65. Le procedure per la gestione dei materiali dovranno escludere confusioni tra materiali irradiati e non irradiati. Ogni confezione dovrà recare un indicatore sensibile alle radiazioni che mostri se essa è stata sottoposta, o meno, ad un trattamento con radiazioni.

66. La dose complessiva di radiazioni dovrà venire somministrata entro un periodo di tempo prefissato.

STERILIZZAZIONE CON OSSIDO DI ETILENE

67. Questo metodo andrà impiegato nei casi in cui non sia possibile ricorrere ad altri metodi. In sede di convalida del processo di dovrà dimostrare che il prodotto non subisce effetti dannosi e che le condizioni e i tempi stabiliti per l'eliminazione del gas siano tali da ridurre la presenza di gas residuo e di prodotti di reazione entro limiti ben definiti ed accettabili per il tipo di prodotto o materiale in questione.

68. Un contatto diretto tra il gas e le cellule microbiche è di fondamentale importanza: si dovranno prendere le misure atte a evitare la presenza di organismi che possano venire inclusi in materiali quali sostanza allo stato cristallano o proteine essiccate. La natura e la quantità dei materiali di confezionamento può avere ripercussioni significative sul processo.

69 Prima di venire esposte al gas, le sostanze dovranno essere portate all'equilibrio con il tenore di umidità e la temperatura richiesti dal processo. Il tempo necessario a tale scopo deve essere compatibile con l'opposta esigenza di rendere minimi i tempi che precedono la sterilizzazione.

70. Ogni ciclo di sterilizzazione andrà controllato mediante idonei indicatori biologici impiegati nel numero più opportuno e distribuiti nell'intera carica. I dati così ottenuti dovranno fare parte integrante del rendiconto del lotto di produzione.

71. Gli indicatori biologici andranno conservati e utilizzati conformemente alle istruzioni fornite dal fabbricante, e le loro prestazioni andranno controllate per mezzo di controlli positivi.

72. Per ogni ciclo di sterilizzazione, si dovranno registrare il tempo necessario a completare il ciclo, i valori della pressione, della temperatura e dell'umidità nella camera durante il processo di lavorazione e la concentrazione dei gas. I valori della pressione e della temperatura andranno riportati durante il ciclo su un diagramma; i dati così registrati faranno parte integrante del rendimento del lotto di produzione.

73. Dopo essere stata sterilizzata, la carica andrà immagazzinata secondo modalità controllate e in ambienti ventilati per consentire ai gas residui ed ai prodotti di reazione, di portarsi entro i limiti stabiliti. Questo processo dovrà essere convalidato.

FILTRAZIONE DI MEDICINALI CHE NON POSSONO ESSERE STERILIZZATI NEL LORO CONTENITORE FINALE

74. La sola filtrazione non viene ritenuta sufficiente nei casi in cui si può procedere alla sterilizzazione nel contenitore finale; fra i metodi attualmente disponibili è da preferire la sterilizzazione con il vapore. Qualora il prodotto non possa essere sterilizzato nel contenitore finale, le soluzioni e i liquidi potranno essere filtrati con un filtro sterile con dimensione nominale dei pori pari od inferiore a 0,22 micron, o con un filtro avente proprietà di ritenzione dei microrganismi per lo meno equivalenti, per essere poi immessi in un recipiente sterilizzato in precedenza. Filtri di questo genere possono rimuovere batteri e muffe ma non tutti i virus o i micoplasmi. Si dovrà prendere in considerazione la possibilità d'integrare il processo di filtrazione con un trattamento termico.

75. Visti i rischi che il metodo di filtrazione comporta, rispetto agli altri processi di sterilizzazione, potrà risultare opportuna una seconda filtrazione con un altro filtro sterile, in grado di trattenere i microrganismi immediatamente prima del riempimento. Questa filtrazione sterilizzante finale dovrà essere effettuata quanto più vicino possibile al punto di riempimento.

76. Non si dovranno impiegare filtri che rilascino fibre.

77. L'integrità del filtro andrà controllata con un metodo adeguato, quale il saggio del punto di bolla, immediatamente dopo ogni impiego (potrà peraltro risultare utile sottoporre il filtro a tale prova anche prima dell'impiego) Il tempo necessario a filtrare un volume noto di soluzione sfusa e la differenza di pressione da applicare al filtro andranno determinati in sede di convalida ed eventuali scostamenti significativi da tali valori andranno registrati ed esaminati. I risultati di queste verifiche dovranno essere annotati nei rendiconti del lotto di produzione.

78. Lo stesso filtro non andrà impiegato per più di un giorno lavorativo, a meno che tale impiego non sia stato convalidato.

79. Il filtro non dovrà interagire con il prodotto, rimuovendone i componenti, o con il rilascio di sostanze.

Operazione finale per i prodotti sterili.

80. I contenitori andranno chiusi con metodi adeguatamente convalidati. L'integrità dei campioni andrà verificata seguendo procedure appropriate.

81. Si dovranno prelevare campioni di recipienti sigillati sottovuoto e sottoporli a prove per verificare la tenuta del vuoto dopo un periodo opportunamente fissato.

82 I contenitori riempiti con preparazioni per uso parenterale andranno ispezionati uno per uno; le ispezioni di tipo visivo dovranno aver luogo in condizioni idonee e contrallate di illuminazione e di fondo Gli operatori addetti a tale ispezione dovranno sottoporsi a regolari esami della vista, con gli occhiali qualora li portino abitualmente, o godere di frequenti interruzioni di tale attività. Qualora si faccia ricorso ad altri metodi d'ispezione, il processo andrà convalidato e le prestazioni delle apparecchiature andranno verificate ad intervalli regolari.

Controllo di qualità.

83. Il controllo di sterilità cui verrà sottoposto il prodotto finito andrà considerato come l'ultima di una serie di misure di controllo volte a garantire la sterilità del prodotto.

84. I campioni prelevati per il controllo di sterilità dovranno essere rappresentativi dell'intero lotto di produzione, ma dovranno in particolare comprendere campioni prelevati dalle parti del lotto ritenute più esposte a rischi di contaminazione, ad esempio:

a) per i prodotti confezionati in condizioni di asepsi i campioni dovranno comprendere contenitori riempiti all'inizio e alla fine del lotto nonché dopo ogni interruzione significativa della lavorazione;

b) per i prodotti sottoposti a sterilizzazione mediante trattamento termico nei loro contenitori finali si dovranno prelevare campioni dalla parte potenziamente più fredda della carica.

85. Per quanto riguarda i prodotti iniettabili si dovrà provvedere al monitoraggio dell'acqua, del prodotto intermedio e di quello finito per rilevare l'eventuale presenza di endotossine, secondo il metodo descritto dalla farmacopea europea e previa convalida per ogni tipo di prodotto. Per le soluzioni per infusione in contenitori di grande volume, tale monitoraggio dell'acqua o dei prodotti intermedi andrà sempre svolto accanto alle prove prescritte dall'autorizzazione alle immissioni in commercio del prodotto finito. Qualora il controllo di un campione abbia esito negativo, si dovrà ricercarne la causa, ed all'occorrenza si dovranno attuare le opportune misure correttive.

94A4190

FRANCESCO NIGRO, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(6651408) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:

- **presso l'Agenzia dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA, piazza G. Verdi, 10;**
- **presso le Concessionarie speciali di:**
  BARI, Libreria Laterza S.p.a., via Sparano, 134 - BOLOGNA, Libreria Ceruti, piazza dei Tribunali, 5/F - FIRENZE, Libreria Pirola (Etruria S.a.s.), via Cavour, 46/r - GENOVA, Libreria Baldaro, via XII Ottobre, 172/r - MILANO, Libreria concessionaria «Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato» S.r.l., Galleria Vittorio Emanuele, 3 - NAPOLI, Libreria Italiana, via Chiaia, 5 - PALERMO, Libreria Flaccovio SF, via Ruggero Settimo, 37 - ROMA, Libreria Il Tritone, via del Tritone, 61/A - TORINO, Cartiere Miliani Fabriano - S.p.a., via Cavour, 17;
- **presso le Librerie depositarie indicate nella pagina precedente.**

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono in Roma (Ufficio inserzioni - Piazza G. Verdi, 10). Le suddette librerie concessionarie speciali possono accettare solamente gli avvisi consegnati a mano e accompagnati dal relativo importo.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1994

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio al 31 dicembre 1994
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1994 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1994

ALLA PARTE PRIMA - LEGISLATIVA

Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari
- annuale . . . . . **L. 357.000**
- semestrale . . . . . **L. 195.500**

Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale.
- annuale . . . . . **L. 65.500**
- semestrale . . . . . **L. 46.000**

Tipo C - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee
- annuale . . . . . **L. 200.000**
- semestrale . . . . . **L. 109.000**

Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:
- annuale . . . . . **L. 65.000**
- semestrale . . . . . **L. 45.500**

Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:
- annuale . . . . . **L. 199.500**
- semestrale . . . . . **L. 108.500**

Tipo F - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali.
- annuale . . . . . **L. 687.000**
- semestrale . . . . . **L. 379.000**

Integrando il versamento relativo al tipo di abbonamento della Gazzetta Ufficiale, *parte prima, prescelto con la somma di* **L. 98.000,** *si avrà diritto a ricevere l'Indice repertorio annuale cronologico per materie 1994.*

Prezzo di vendita di un fascicolo della *serie generale* . . . . . **L. 1.300**
Prezzo di vendita di un fascicolo delle *serie speciali I, II* e *III,* ogni 16 pagine o frazione . . . . . **L. 1.300**
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale «Concorsi ed esami»* . . . . . **L. 2.550**
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili,* ogni 16 pagine o frazione . . . . . **L. 1.300**
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione . . . . . **L. 1.400**
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione . . . . . **L. 1.400**

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale . . . . . **L. 124.000**
Prezzo di vendita di un fascicolo ogni 16 pagine o frazione . . . . . **L. 1.400**

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale . . . . . **L. 81.000**
Prezzo di vendita di un fascicolo . . . . . **L. 7.350**

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES 1994
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo mediante 52 spedizioni settimanali raccomandate . . . . . **L. 1.300.000**
Vendita singola: per ogni microfiches fino a 96 pagine cadauna . . . . . **L. 1.500**
per ogni 96 pagine successive . . . . . **L. 1.500**
Spese per imballaggio e spedizione raccomandata . . . . . **L. 4.000**

N.B — Le microfiches sono disponibili dal 1° gennaio 1983 — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%

ALLA PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale . . . . . **L. 336.000**
Abbonamento semestrale . . . . . **L. 205.000**
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione . . . . . **L. 1.450**

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, nonché quelli di vendita dei fascicoli delle annate arretrate, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, sono raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti all'Amministrazione entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione di una fascetta del relativo abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA
abbonamenti ☎ (06) 85082149/85082221 - vendita pubblicazioni ☎ (06) 85082150/85082276 - inserzioni ☎ (06) 85082145/85082189

* 4 1 1 2 0 0 1 4 9 0 9 4 *

L. 2.800